


# أساسيات الطب الباطني



ترجمة وإعداد

د. إياد داود
د. أيمن ناصر
د. أيمن الصوعة
د. محمد نبيل رفقة
د. مجدي أبو عابد



# سيسل
# أساسيات الطب الباطني

الطبعة السادسة

**ترجمة وإعداد**


د. إياد داود
د. أيمن ناصر
د. أيمن الصوعة
د. محمد نبيل رفقة
د. مجدي أبو عابد




سيسل – أساسيات الطب الباطني

**CECIL - Essentials of Medicine**

**موافقة وزارة الإعلام في الجمهورية العربية السورية**



دار اللآلئ

**دمشق . سوريا**

**هاتف: 6334848**

**فاكس: 6328223**

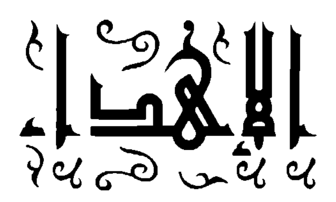
**بريد الإلكتروني: Pearls@mail.sy**

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿يرفع الله الذين آمنوا منكم والذين أوتوا العلم درجات والله بما تعملون خبير﴾

صدق الله العظيم

«اللهم أكرمنا بنور الفهم، وافتح علينا بمعرفة العلم، وسهّل أخلاقنا بالحلم، واجعلنا ممن يستمعون القول فيتبعون أحسنه».




*إلى ضياء الحق...*

*إلى من بعثه الله هدىً ورحمةً للعالمين...*

«سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم»

# مقدمة الناشر

## بسم الله الرحمن الرحيم

بعونٍ من الله وفضل قامت دار اللآلئ بالتعاون مع نخبة من الأطباء المختصين بترجمة وإعداد ونشر الطبعة السادسة من كتاب: (**سيسل - أساسيات الطب الباطني: Cecil Essentials of Medicine**). إن هذا الكتاب غني عن التعريف وهو من أقوى المراجع المعتمدة عالمياً في مجال الطب الباطني.

سينتفع من هذا الكتاب طلاب الطب في سنوات دراستهم السريرية (بما في ذلك تحضيرهم لامتحان التخرج)، وطلاب الدراسات العليا والمقيمون في اختصاص الطب الباطني، بالإضافة لممارسي الطب الباطني ومختصيه. أيضاً، يعتبر الكتاب مراجعة فريدة للأطباء العامين، ولكل العاملين في المجال الطبي.

نتوجه بجزيل الشكر لطاقم الأطباء الذين بذلوا كل الجهد لإنجاح هذا العمل وصدوره خالياً من الأخطاء العلمية والطباعية إن شاء الله، -وجل من لا يخطئ- كما نشكر الأيادي التي عملت مطولاً لإخراج الكتاب بهذه الصورة البهية.

نتمنى من الله العلي القدير أن يوفقنا لنشر المزيد من الأعمال التي يُنتفع بها إن شاء الله.

والله الموفق

**دمشق 27/آب/2006م**

**الموافق 4 /شعبان/ 1427 هـ**

# المحتويات

## القسم IV

القسم XI



القسم XII



القسم XIII



# القسم

# مدخل إلى الطب الجزيئي

1- الأساس الجزيئي للمرض

# الفصل 1

# الأســـاس الجزيئـــي للمــــرض

على مدى القرن المنصرم تطور الطب بشكل مذهل من مجرد كونه فناً للشفاء قامت مبادئ ممارسته على أساس من التجربة الشخصية والتي نقلت من ممارس إلى آخر، إلى فرع من المعرفة يقوم على المنطق العقلاني ومشبع بالطريقة العلمية أدى تطبيق الطريقة العلمية إلى إحراز تقدم كبير في حقول الفيزلوجيا والأحياء الدقيقة والكيمياء الحيوية والأدوية، ولقد عمل هذا التقدم كأساس للمقاربات التشخيصية والعلاجية للأمراض المستخدمة من قبل الأطباء خلال معظم القرن العشرين. ومنذ الثمانينات توسع فهم الأساس الجزيئي لعلم الوراثة بشكل كبير. كما أن التطورات في هذا المجال قد رسمت أبعادا جديدة ومثيرة لكشف الأساس التقليدي للأمراض الوراثية (مثلاً: الداء المنجلي) بالإضافة إلى أسس الخلات الوراثية المعقدة (مثلاً: فرط التوتر الشرياني). كما بدأ أيضا التعرف إلى الأساس الجزيئي للتآثربين المورثات والبيئة. يستطيع طبيب هذه الأيام متسلحا بمجموعة من التقنيات الجزيئية الحساسة والنوعية أن يفهم ليس فقط أساس الآليات الإمراضية المعقدة ولكن أيضا تحديد الأشخاص الذين يواجهون خطر حدوث الأمراض الشائعة. لذلك فإن فهم الطب الحديث يستلزم فهما للوراثة الجزئية والأساس الجزيئي للأمراض. يقدم هذا الفصل التمهيدي لمحة عن هذا المجال المعقد والسريع التطور ويحاول أن يلخص مبادئ الطب الجزيئي والتي ستتم الإشارة إليها كلا في قسمه الخاص في هذا الكتاب.

## الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين والراموز الوراثي:

إن كل المعلومات اللازمة لتشكيل عضوية ما محتواة داخل نواة كل خلية من خلايا هذه المتعضية. وأن هذه المعلومات مرمزة بوساطة مكثور خطي مزدوج الطاقة من الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين (DNA)، والذي يشكل مجين العضوية. ويتألف DNA من عمود فقري خطي من السكاكر الريبية منقوصة الأكسجين والتي ترتبط فيما بينها بين الكربون الخامس لحلقة البنتوز والكربون الثالث حلقة البنتوز التالية بوساطة رابطة فوسفوداي استر (5-3) (شكل1-1). إن كل موحود من فوسفات الريبوز منقوص الأكسجين يرتبط برابطة تكافئية إلى واحد من أسس الحموض النووية الأربعة: البيورينان الأدنين A والغوانين G والبيريميدينان السيتوزين C والثيمين T. وإن العمود الفقري المؤلف من فوسفات الريبوز منقوص الأكسجين يشكل القسم الخارجي من الحلزون مزدوج الطاقة للمكثور والذي يتزاوج في مركزه كل أساسين عبر روابط هدروجينية تكميلية. وتقضي قواعد الديناميكية الحرارية بأنه يمكن للأدنين أن يرتبط مع الثيامين فقط وإن السيتوزين لا يمكنه الارتباط إلا مع الغوانين. يوجد في المجين البشري ما يقارب من 6 × $10^9$ نوويد Nucleotide أو 3 × $10^9$ زوج من النويدات والتي تجتمع مكونة الحلزون المزدوج. تتحدد كل النوعية التي يتمتع بها DNA عن طريق تتالي الأسس، وإن هذا التتالي مخزن بشكل مضاعف في البنية الحلزونية المزدوجة، والذي يسهل من عملية تصحيح الأخطاء التي تحدث بالتتالي وتوفر أساسا آليا لتضاعف المعلومات خلال الانقسام الخلوي. ويعمل تتالي الأسس لطاق مفرد من DNA كقالب للتضاعف، والذي يتم إنجازه بواسطة فعل بوليمراز الدنا المعتمد على الدنا والذي يفك حلزون الدنا المزدوج وينسخ كل طاق المفرد وذلك بدرجة عالية من التطابق.

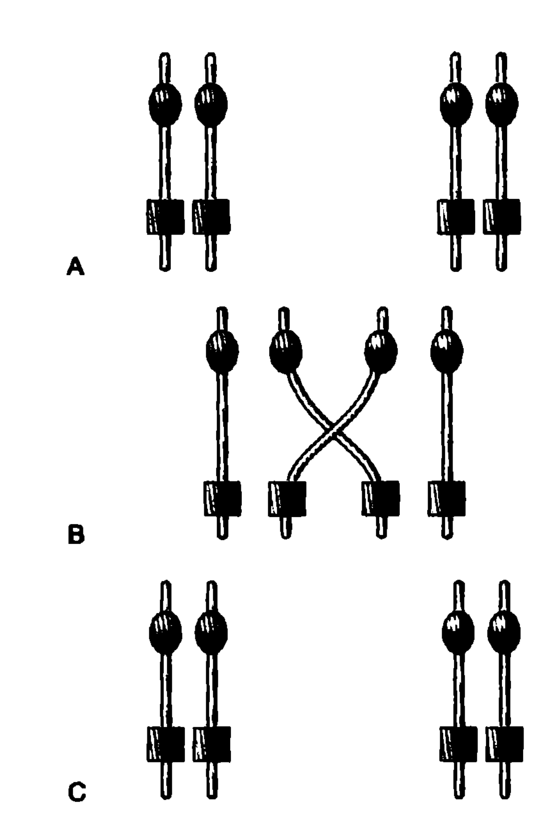
يتوضع الدنا في النواة، حيث تضغط المكثورات بشدة مع بروتينات كروماتينية مشكلة الصبغيات، يوجد في الخلايا البشرية 23 زوج من الصبغيات، يحتوي كل منها على سلسلة فريدة، وبالتالي، معلومات مورثية فريدة. إن كل أنواع الخلايا ما عدا الخلايا العرسية Gametocytes تحتوي على العدد الضعفاني المزدوج من الوحدات المورثية، ويشار إلى نصفها باسم العدد الفرداني Haploid. وتقسم المعلومات المورثية المحتواة في الصبغيات إلى عناصر وظيفية مميزة تعرف بالمورثات. وتعرف المورثة على أنها وحدة من تتالي الأسس ترمز تتالي معين من عديدات الببتيد. يقدر عدد المورثات في المجين البشري الفرداني ما بين 30000-40000 وهي تتخلل مناطق لمتتاليات لا ترمز للبروتين والتي لم تعرف وظيفتها حتى الآن. يحتوي الصبغي العادي ما بين 3000-5000 مورثة. وهذه تتراوح بالحجم ما يقارب 1كيلو أساس (KB) إلى 2ميغا أساس (MB).

إن الموقع الدقيق للمورثات على صبغي ما مهم في تحديد احتمالية أن قسم من الصبغي الأول سوف يتبادل، أو يتعابر، مع القسم الموافق من الصبغي المتمم عندما يحدث التأشيب المورثي خلال الانقسام المنصف (الشكل 2-1) وخلال التأشيب المنصف، وتتبادل المواضع المورثية أو الأليلايات التي اكتسبت من أحد الأبوين مع تلك التي اكتسبت من الوالد الثاني لتنتج مشاركات أليلات جديدة، وإن احتمالية حدوث التأشيب للأليلات خلال الانقسام المنصف تتفاوت تبعا للبعد

**الشكل 1-1:** بنيـة الــ DNA توجـد بنيـة كل يكليوتير في الطرف الأيسر من الشكل مع أسم كل اساس موضوع إلى جانب كل نيكليوتير وأما على الجانب الأيمن فنجد أزواج الأساس المرتبطة فيما بينها بروابط هيدروجينية وذلك في لغة من لغات الحلزون المزدوج حيث تعني الخطوط المقطعة الثلاثة ثلاثة روابط هيدروجينية بين أساسي الغوانين (G) والسيتوزين (C) والخطين المقطعين يشيران إلى رابطتين هيدروجينتين بين أساسي الأدنين (A) والتيامين (T).

الخطي الذي يفصلها عن بعضها على التالي الصبغي. إن احتمالية التأشيب هذه أو المسافة تقدر كميا بشكل شائع باستخدام Centimogran وهو يعرف على أنه البعد الصبغي والذي بوجوده توجد فرصة 1٪ لأن يخضع أليلان لعملية تعابر خلال الانقسام المنصف. و تخدم عمليات التعابر كأساس اختلاط تالي الأسس من الوالدين خلال التطور وبذلك فهي تسبب الاختلافات المورثية الملاحظة في الذرية. إن تحليل إمكانية توريث أليلات معينة معاً(تحليل الارتباط) يشير إلى أن مسافة التأشيب في المجين البشري تقارب Centimogrons3000.

ويحدث اصطناع البروتين في الهيولى، و من أجل نقل المعلومات المحتواة في دنا النواة إلى الموقع الريبوزومي لاصطناع البروتين. فلقد تطور نوع من الجزيئات الوسيطة يدعى بالحمض النووي الريبي المرسال mRNA. يوجد اختلافان بنيويان يميزان RNA عن DNA: أن العمود الفقري المكثور مكون من سكريات ريبية متصلة بروابط فوسفور دي استير. كما آن تركيب الأساس يختلف في أن اليوراسيل يحل محل الثايمين. وينتج الرنا المرسال في النواة بفعل بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا. والذي ينسخ الطاق (المقابل للمعنى) لحلزون الدنا المزدوج ليصنع طاقا مفرد من mRNA والذي يكون مطابق للطاق المعنى لحزون الدنا المزدوج في عملية تدعى الانتساخ (الشكل 3-1) ولأن المورث النمطي يحتوي تالية ترميز (اكسونات) يتخللها بشكل خطي متتاليات غير مرمزة (انترونات). لذلك فإن الرنا المرسال الغير ناضج الناتج يجب أن يخضع بعدها للقطع من أجل الربط المباشر لكل متتالية من الاكسونات مع التي تليها. ومن ثم فإن mRNA الناضج الناتج يخرج من النواة ويدخل إلى الهيولى ليبدأ عملية الترجمة أو تحويل راموز الأساس إلى عديد ببتيد.




الشكل1-2: التعاير والتأشيب A- يظهر صبغيان مزدوجان D.ploid كـل زوج مـن كل والد مع موقعان مجينان مشار إليهما بالدوائر والمربعات. B- تعاير صبغـي فـردي H.oplod من كل من الأبوين. C- إنّ التأشيب الناتج الآن للشـرف الصبغيـة يعيد توزيع موقع فردي مشار إليه بالمربعات من زوج فرد زوج إلى آخر.

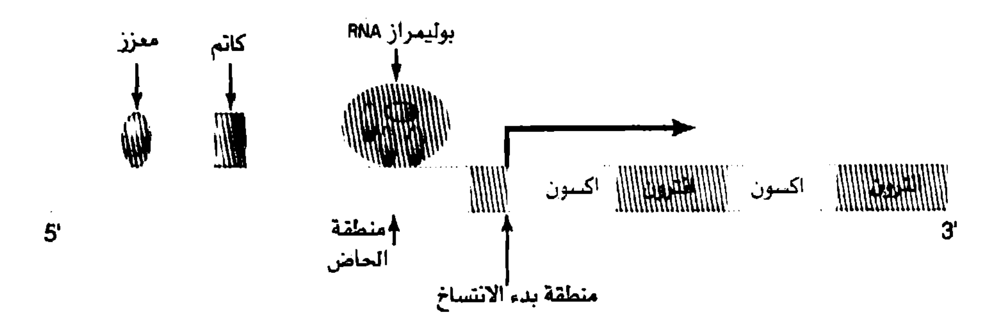
يحـدث اصطنـاع الـبروتين، أو ترجمـــة رامـــوز mRNA علـــى الريبوزومـات. والتـي هـي عبـارة عـن معقـدات جزيئيـة كبريـة مـن البروتينـات والرنـا الريبوزومـي متوضـع في الهيولى. وتشـتمل الترجمـة على تحويل الراموز الخطي لثلاثية من الأسس (الراموز) إلى حمـض أميني موافق. و يوجد 64 طريقة محتملة لاجتماع الثلاثيات التي يمكن للرموز من أربـع أسـس أن يشكلها 4×4×4 وهـذا يتوافق مـع 20 حمـض أمينـي مختلفـا، و إن العديـد منـها يرمـز بـأكثر مـن ثلاثيـة واحـدة

TABLE 1-1 The Genetic Code

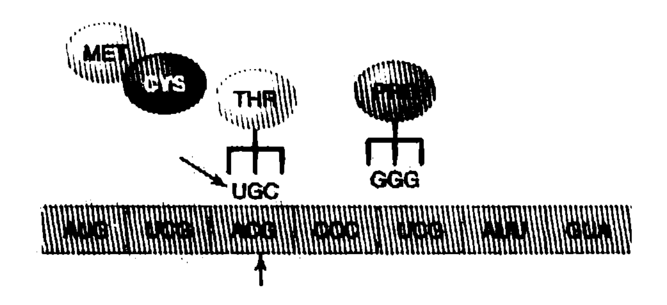
| First | Second | | | | Third |
|---|---|---|---|---|---|
| | U | C | A | G | |
| U | Phe | Ser | Tyr | Cys | U |
| | Phe | Ser | Tyr | Cys | C |
| | Leu | Ser | STOP | STOP | A |
| | Leu | Ser | STOP | Trp | G |
| C | Leu | Pro | His | Arg | U |
| | Leu | Pro | His | Arg | C |
| | Leu | Pro | Gln | Arg | A |
| | Leu | Pro | Gln | Arg | G |
| A | Ile | Thr | Asn | Ser | U |
| | Ile | Thr | Asn | Ser | C |
| | Ile | Thr | Lys | Arg | A |
| | Met | Thr | Lys | Arg | G |
| G | Val | Ala | Asp | Gly | U |
| | Val | Ala | Asp | Gly | C |
| | Val | Ala | Glu | Gly | A |
| | Val | Ala | Glu | Gly | G |

A = adenine; Ala = alanine; Arg = arginine; Asn = asparagine; C = cytosine; Cys = cysteine; G = guanine; Gln = glutamine; Glu = glutamic acid; Gly = glycine; His = histidine; Ile = isoleucine; Leu = leucine; Lys = lysine; Met = methionine; Phe = phenylalanine; Pro = proline; Ser = serine; Thr = threonine; Trp = tryptophan; Tyr = tyrosine.

(جدول1-1). لفك تشفير mRNA. فإن جزئيا موائم يعرف باسـم RNA النـــاقل (Trna) يتعـرف علـى الرامـــوز Codon في mRNA ويرتبط مـع ذلـك الرامـوز عـبر رامـوز مقابلـة ثلاثيـة الأسـس التـي يحملها الراموز. بالاضافة لذلك فـإن tRNA مـزود بحمـض أمينـي فريـد يتوافـق مـع الرامـوز المقـابل. ومـن ثـم فـإن الأنزيمـات علـى الريبـوزوم تربـط الحمـوض الأمينيـة عـبر اصطنـاع رابطـة ببتيديـة (الشـكل1-4) محـررة tRNA في هـذه العمليـة. و إن الرابـط المتتـابع للحموض الأمينية في السلسة المتامية لعديد الببتيد يشكل الحدث النهائي في تحويل المحتواة داخل متتاليات الدنا النووي إلى بروتـين نـاضج (RNA-DNA - بروتين) وتكون البروتينات مسـؤولة مباشـرة عن شكل و وظيفة المتعضية. ولذلك. فإن الشذوذات في بناء البروتين أو وظيفتـه و الناتجـة عـن تغـيرات في سلسـلة الحمـض الأمينـي الأساسي هي السبب الرئيسي الفوري للتغيرات في النمط الظاهري. وتختلف الأشكال التي تحدد حالة المرض.




الشكل 1-3: الانتساخ. يبدو الـ DNA المجيني حيث أن موقعي المعزز والكاتم واقعي في الطرف (5') المعاكس لجهة الانتساخ بالنسبة لمنطقة الحاض والتي يرتبط إليها بوليمراز الـRNA كما تبدو منطقة بدء الإنتساخ بنفس جهة الإنتساخ بالنسبة لمنطقة الحاض ويتبعه هذا الموقع المتتالية الاكسونية التي يتخللها المتتاليات النترونية إن المتتاليات السابقة تنتسخ وتجعل في سلسلة بواسطة بوليمراز الـ RNA.




**الشكل (1-4):** يبدو إطار القراءة المفتوح لـ RNA المرسال ناضج مع سلاسلها من الراموزات كما تبدو جزيئات RNA+ مع ما يقابلها من الراموزات والمغرودة تجمعها الأميني النوعي كما تبدو سلسلة متتالية قصيرة عن عديدات الببتيد A أدمنين C سيتورين G غواتين U بوراسيل CYS سيستين MET ميتسونين PRO بروتين THR تيرونين

## تنظيم التعبير المورثي:

إن المعلومات المحتواة في المجين هي في جوهرها، عديمة المعنى وظيفيا لولا بعض الآليات التي تنظم التعبير عنها. إن كلا من توقيت ومدة وموقع وطيف التعبير المورثي هي عناصر مهمة في البناء المعقد لشكل ووظيفة الخلية ومحكومة بالمجين. تحدث الخطوة الرئيسية في التعبير المورثي على مستوى انتساخ المورثة. يتم انتساخ المعلومات المحتواة في الدنا المجيني إلى mRNA (انتساخات) بواسطة بلوميراز رنا نوعي معتمد عل الدنا.

إن تنظيم الانتساخ هو عملية معقدة تحدث على مستويات متعددة (انظر الشكل 1-3). والنقطة المهمة هي أن التعبير عن العديد من المورثات له منظم بشكل محدود فقط، هذا إن كان منظم أصلا وهذه تعرف بالمورثات المدبرة أو المورثات بنيوية التعبير. وهي نمطية تعطي منتجات بروتينية أساسية للوظيفة السوية أو لبناء الخلية ولذلك فهي يجب أن يحافظ عليها دائما في تركيز ثابت تحت كل الظروف. وعلى النقيض فإن العديد من المورثات الأخرى لا يعبر عنها أو يعبر عنها بشكل محدود فقط تحت الظروف الاعتيادية ولكن مع تعرض الخلية لبعض الشدة أو لعامل يسبب استجابة خلوية تختلف عن تلك التي تحدث أثناء الظروف الاعتيادية فإن التعبير عن هذه المورثات يتحرض أو يتعزز. إن هذه الاستجابات التكييفية غالبا ما تتوسط تغيرات في النمط الظاهري تحمي الخلية أو العضوية بطريقة الاستتباب.

يبدأ الانتساخ عند موقع بداية الانتساخ والذي يليه مباشرة وبعكس جهة الانتساخ (أي باتجاه النهاية 5َ للمورثة) المتتاليات النوويدية التي تحكم سرعة ومدى العملية. تعرف هذه المنطقة بمنطقة الحاض من المورثة وهي غالبا ما تحوي في كلا من عناصرها المتتالية غنية بالادنين والثايمين (صندوق TATA) وشدف متتالية أخرى تتكرر ضمن ما يقارب 100 أساس من موقع البدء. وتعرف هذه المناطق من متتاليات الدنا التي تنظم الانتساخ باسم المتتاليات المنظمة العاملة بشكل مقرن. وإن بعض هذه المناطق المنظمة من المتتاليات الحاضة تربط بروتينات تعرف باسم العوامل العاملة بشكل مفروق أو عوامل الانتساخ والتي هي بذاتها مرمزة بمورثات أخرى، وإن المتتاليات المنظمة العاملة بشكل مقرن والتي ترتبط بها هذه البروتينات غالباً ما يشار إليها باسم عناصر الاستجابة. ولقد تم التعرف على عائلات من عوامل الانتساخ وهي غالباً ما توصف من خلال الأشكال الفريدة لبنيتها البروتينية الثانوية المتوقعة بما فيها شدف حلزون لفة – حلزون وشدف أصبع الزنك وشدف سحاب اللوسين.

وبالإضافة إلى مناطق حض المورثة فإن هناك مواقع اخرى تقع على مسافة ما من موقع بدء الانتساخ تزيد من انتساخ المورثة وتعرف هذه المناطق باسم مواقع المعزز وهي تتميز عن مواقع الحاض بأنها تتواجد على مسافة بعيدة تماماً من موقع البدء إما عكس جهة الإنتساخ أو مع جهتها (مثال خلف النهاية 3 المورثة) ومن دون الحاجة للتوجه الواضح. ترتبط العوامل العاملة بشكل مقرون إلى مواقعها المعززة ويعتقد بأنها تبدل من البنية أو الهيئة الثالثية للـ DNA بشكل يسهل ارتباط وتجمع مركب الانتساخ البدء على منطقة الحاض وربما في بعض الحالات عبر تشكيل انشوطة عريضة من DNA في هذه العملية. كما أن التعديل الكيميائي الحيوي لمتتاليات منتقاة للحاض أو المفرزة مثل إضافة ميتيل إلى المتتاليات الغنية بـ CPG يمكنة أيضاً أن يعدل في الانتساخ. تقوم إضافة الميتيل عادة بكبح الإنتساخ. إن مصطلحي العنصر الكابح والكابت يشيران إلى المتتاليات النوويرية العاملة بشكل مقرون والتي تنقص أو توقف إنتساخ المورثة وهي تفعل ذلك بالاشتراك مع العوامل العاملة بشكل مقرون والتي تتعرف على تلك المتتاليات النوعية.

وبعد اصطناع mRNA الغير ناضج في النواة فإن خطوات تنظيمية إضافية تفضي إلى الرسالة الناضجة وفي النهاية إلى اصطناع البروتين، يخضع mRNA البدئي الغير ناضج أولاً إلى تعديل في كلا النهايتين 5َ و 3َحيث تضاف بنية نوويرية خاصة تدعي القبعة إلى النهاية لزيارة الارتباط بالريبوزومات وتعزيز كفاءة الترجمة أما النهاية 3َ فهي تخضع للتعديل عبر الفصم بواسطة النكليمراز لما يقارب 20 توويد وتبع ذلك إضافة متتالية عديدة النوويد تحتوي على قطعة موجودة من أسس الأدنين وهي تدعى الذيل عديد A الذي يعطي الثبات لـ mRNA.

وبالإضافة إلى هذه التغيرات التي تحدث بشكل موحد في كل mRNA فإن تعديلات انتقائية أكثر يمكن أيضاً أن تحدث ولأن كل موؤثة تحتوي كلاً من متتاليات الأكسونات والانترونات ولأن mRNA الغير ناضج ينتسخ بغض النظر عن الحدود بين الأكسونات والانترونات فإن هذه الرسالة الغير ناضجة يجب أن يتم تحريرها بطريقة تتصل فيها كل الأكسونات معاً بتسلسل مناسب وإن عملية وصل أو إزالة متتاليات الانترونات لإنتاج mRNA الناضج الناضج هي عبارة عن حدث منظم بشكل شديد الاتفاق يشتمل على التشكيل الوسطي لجسيمات الوصل والتي تحتوي على أنشوطة أورينية شبيهة بالوحق Lariat والتي تحتوي على النترون المراد إزالته. ولايكون mRNA قادراً على الخروج عن النواة إلا بعد أن يتم إنجاز عملية الوصل حيث يدخل إلى الهيولي ويبدأ بعملية الترجمة عند الريبوزوم وهنالك مسارب بديلة للوصل (مثلاً مسارب بديلة لتجمع الاكسونات) تستخدم في حالة مورثات معينة تعمل بمثابة موقع آخر يجري فيه تنظيم عملية الانتساخ.

يمكن تحويل المتتالية الدقيقة لـ mRNA الناضج إلى متتالية متممة من الدنا CDNA بواسطة أنظيم الإنتساخ العكوس الذي يصنع DNA غير اسخامة لـ mRNA كقالب وإن تطوير هذه المقاربة قد احدث ثورة في علم الوراثة الجزئيية من حين أن CDNA يتمتع بثبات كيميائي أكبر من mRNA كما أن CDNAيمكن استنساخه والتعبير عن منتجات مورثاته في

المزارع الخلوية، ويمكن أيضا تعديل أو إحداث طفرات على متتاليات cDNA لإعطاء منتجات مورثية مختلفة ذات أفعال كيمياحيوية متباينة.

يحتوي الرنا المرسال الناضج على عناصر من متتاليات غير مترجمة عند كل من النهايتين `5 و`3 والتي يمكنها تنظيم عملية الترجمة. وفي الوقت الراهن، فأن ما يعرف عن العوامل التي تحدد تنظيم الترجمة أقل ما يعرف عن تنظيم الإنتساخ. ولأن الترجمة تحدث بمعدل ثابت تماماً في كل أنواع الرنا المرسال، فإن ثباتية أو نصف عمر رنا مرسال معين يعمل أيضاً كنقطة أخرى في عملية تنظيم التعبير عن المورثة. تحتوي المنطقة `3 الغير مترجمة من الرنا المرسال مناطق لمتتاليات تحدد حساسية الرسالة للشطر والتدرك بالنوكلياز، ويبدو أن الثباتية نوعية للمتتالية، وأيضا، في بعض الحالات، تعتمد على العوامل العاملة بشكل مفروق والتي ترتبط بالرنا المرسال.

## التبدل المورثي والتنوع السكاني وتعدد الأشكال المورثية

تعرف الطفرة على أنها تغير ثابت يمكن توريثه يطرأ على الدنا. إن هذا التعريف المعاصر الصارم لا يعتمد على العملية ذات الصلة وظيفياً والمتمثلة بالتبدل في المتتاليات وإنما ينطوي على التغير في المتتالية البدئية للدنا. وتاريخياً، فقد عرفت الطفرات بداية على أساس وجود تغيرات يمكن تحديدها في النمط الظاهري الموروث لعضية ما. ومع زيادة الدقة في تحديد النمط الظاهري الكيمياحيوي في أواسط القرن العشرين، فلقد بين الباحثون إن العديد من البروتينات توجد عند السكان بأكثر من شكل، وقد نظر إلى هذه الأشكال على اعتبار أنها نتيجة للتغايرات في تشفير المورثات لذلك البروتين (تبدل الأليات). ومع التقدم الذي حصل في طرق تتالي الدنا ، فإن النظرة إلى الطفرة تطورت من إمكانية التعرف عليها فقط عن طريق تحديد الاختلافات في النمط الظاهري إلى إمكانية تحديدها بدقة على مستوى التغيرات التي تحدث في بنية الدنا. وعلى الرغم من أن معظم الطفرات تنتقل بشكل ثابت من الوالدين إلى الذرية، فإن بعضها يكون ميتاً مورثياً ولذلك لايمكن أن تنتقل. بالإضافة لذلك، فإن اكتشاف مناطق من المجين تحتوي على متتاليات تتكرر على التعاقب عدداً مختلفاً جداً من المرات (تكرارات تعاقبية). يوحي بأن بعض الطفرات اقل ثباتاً من الأخرى. إن هذه التكرارات التعاقبية مشروحة أكثر لاحقاً في هذا الفصل.

إن الطبيعة الجزيئية للطفرات متفاوتة لشكل كبير (جدول 1-2) وإن طفرة ما يمكن أن تشتمل على خبن، أو إقحام، أو استبدال أساس مفرد، وإن كل تلك العمليات يطلق عليها الطفرات النقطيةmutations point .كما يمكن لعمليات الاستبدال أن تصنف أيضا إلى 'صامتة' عندما لا يتغير الحمض الأميني المرمز بالثلاثية الطافرة، والى طفرات 'مغلوطة المعنى' (Missense) وذلك عندما يتغير الحمض الاميني المرمز بتغيرات الثلاثية الطافرة والى طفرات 'عديمة المعنى' (Nonsense) عندما تؤدي الطفرة الى انهاء باكر لعملية الترجمة (راموز الإيقاف). وفي بعض الاحيان، فإنه يمكن للطفرات النقطيه أن تبدل من معالجة الرنا المرسال الغير ناضج عبر إحداث مواقع وصل بديلة أو حذف موقع للوصل.

**الجدول 1-2 الأساس الجزيئي للطفرات**

| النمط | أمثلة |
|---|---|
| **الطفرات النقطية :** | |
| الخبن Deletion | تلاسيميا-a وداء الكلية عديدة الكيسات |
| الاستبدال Substitution | |
| الصامت | لتليف الكيس |
| مغلوط المعنى Missense | نقر الدم المنجلي و داء الكلية عديدة الكيسات و متلازمة QT الطويلة لوراثية. |
| عديم المعنى Nonsense | لتلف الكيسي و داء الكلية عديدة الكيسات |
| **الطفرات الكبيرة (في مورثة أو مجموعة من المورثات ):** | |
| الخبن | حثل دوشين العضلي |
| الاقحام | عوز العامل الثامن (ناعور A) |
| التضاعف Duplication | حثل دوشن العضلي |
| الانقلاب Inversion | عوز العامل الثامن |
| امتداد الثلاثية Expanding Triplet | داء هنتنغتون |
| **الطفرات الكبيرة جداً (شدفة من الصبغي أو الصبغي بكامله):** | |
| الخبن | متلازمة تورنر (45,XO) |
| التضاعف | تثلث الصبغي 21 |
| الازفاء Translocation | الذكر xx [46x,t(x,y)]* |

* ازفاء شدفة من الصبغيy تحمل موقعاً للتمايز الخصيوي الى الصبغيx.

وعندما يحدث خبن أو إقحام لأساس واحد أو اثنين في الاكسونات، فإن النتيجة هي حدوث طفرة انزياح إطار 'والتي تؤدي إلى انهاء مبكر لعملية الترجمة. أما النهاية الأخرى على طيف الطفرات فهي تشمل على عمليات الخبن الكبيرة لكامل المورثة أو لمجموعة من المورثات المتجاورة خبن وتضاعف وإزفاء لشدفة من صبغي الى صبغي آخر أو تضاعف أو خبن الصبغي بكامله.

إن لدى كل شخص أليلان لأي موضع مورثي واحد من كل والد، وستحدد الأليلات المتطابقة تماثل الزيجوت Homozygosity والأليلات الغير متطابقة تحدد تخالف الزيجوت Heterozgosity وذلك لأي موقع مورثي، وان نمط توريث الأليلات يتبع القوانين الماندلية التقليدية. ومع الفهم الأفضل للأساس الجزيئي للطفرات وللتغيرات في الأليلات، فقد أضحى من الممكن تحليل توزعها بين السكان بدقة كبيرة وذلك عبر تتبع متتاليات معينة للدنا. وإن الاختلافات في متتاليات الدنا المروسة في مجموعة سكانية تدعى تعدد الأشكال المورثي genetic polymorphism وإن هذا التعدد في الأشكال هو المسؤول عن التنوع المشاهد ضمن النوع وبين الأنواع المختلفة. ويظهر تحليل الأنماط العديدة من تعدد الأشكال المورثي في المجين البشري وجود اختلافات واضحة بين الأشخاص على مستوى متتاليات الدنا المجيني. وفي كل جيل من النوع ،فإن تواتر حدوث التغيرات عديدة الأشكال في المورثة هو 410إلى 710، لذلك وبالنظر إلى عدد المورثات في المجين البشري، فإن ما بين 0.5٪ و1٪ من متتاليات الأساس للمجين البشري تكون متعددة الأشكال. وفي هذا السياق، يمكن تعريف الطفرة الآن على أنها نمط محدد من تعدد أشكال الأليلات والذي يسبب خللاً وظيفياً في الخلية أو العضوية. وعلى الرغم من الانتشار الواسع لتعدد الأشكال الحميد عند السكان، فإن انتشار الطفرات المؤذية لهو نادر بالمقارنة

وذلك بسبب الضغط الاصطفائي الذي يزيل معظم الطفرات المؤذية من السكان (الهلاك Lethality) وبسبب التفاوت فيما بين المتتاليات المجينية في الحساسية للتغيرات عديدة الأشكال: حيث أن بعض أقسام المجين ثابتة بشكل مميز وخالية من التفاوت عديد الأشكال. في حين أن أقسام أخرى ذات تفاوت عديد الأشكال بشكل كبير وإن استمرار وجود التباين فيها هو نتيجة للسلامة الوظيفية للتغير الطارىء على المتتالية. وبكلمات أخرى يمكن تقسيم الاختلافات عديدة الأشكال في متتاليات الدنابين الأشخاص إلى تلك التي لا تسبب أي تأثير في النمط الظاهري وإلى تلك التي تسبب اختلافات سليمة في النمط الظاهري (التباين المورثي الطبيعي) وتلك التي تسبب تبعات ضارة في النمط الظاهري (طفرات). ويمكن أيضا تقسيم المجموعة الأخيرة إلى طفرات عديدة الأشكال قادرة لوحدها على إحداث نمط ظاهري شاذ وظيفيا (أمراض ناشئة من طفرة في موقع مورثي وحيد Monogenic مثل فقر الدم المنجلي) وتلك الغير قادرة لوحدها على إحداث نمط ظاهري شاذ وظيفيا إلا بالمشاركة مع طفرات أخرى (خلال مرض مركبة ،مثلا فرط التوتر الشرياني الأساسي).

إن تعدد الأشكال أكبر شيوعا في المناطق الغير مرمزة من المجين مما هي مناطق الترميز، وإن أحد الأنماط الشائعة منها يصيب التكرار التعاقبي Tandem Repetition لمتتاليات قصيرة من الدنا ولعدد متغير من المرات . فإن ما كانت هذه التكرارات التعاقبية طويلة، فإنها تدعى التكرارات التعاقبية متفاوتة العدد أما إذا كانت قصيرة فإنها تدعى التكرارات *VARIABLE NUMBER TANDEM REPEATS* التعاقبية القصيرة. وخلال الانقسام الخيطي SHORT TANDEM EPEATS فإنه يمكن لعدد التكرارات التعاقبيه أن يتغير. وان تواتر مثل هذا النوع من الخطأ في التضاعف مرتفع بدرجة تكفي لجعل الأطوال البديله للتكرارات التعاقبية شائعة في المجموعة السكانية الا أن معدل التغير في طول التكرارات التعاقبية منخفض بدرجة تكفي لجعل حجم تعدد الأشكال مفيدا كخلة مورثية ثابتة في العائلات وفي ضوء هذه المظاهر فإن هذه التكرارات التعاقبية متعددة الأشكال Polymorphic tandem repeats مفيد جدا في تحديد قابلية الوراثة العائلية لمواقع مجينية محددة (انظر لاحقاً). وإن التكرارات التعقبية عديدة الأشكال شائعة على طول كامل المتتالية المجينية بشكل يكفي لان تعمل كواسمات مورثية لمورثات معينة محط الاهتمام إثناء تحليل ارتباطها بتلك المورثات خلال حدثي التعابير التأشيب.

## المورثات والأمراض البشرية

يمكن تقسيم الامراض المورثية البشرية الى ثلاث مجموعات واسعة: الامراض الناجمة عن طفرة في مورثة مفردة (اضطرابات مورثة وحيدة ،او الخلات المندلية)، والامراض الناجمة عن طفرات في أكثر من مورثة واحدة (اضطرابات عدة مورثات، او الخلات الامراضية المركبة) والامراض ذات الطبيعة الصبغية في منشئها. وفي المجموعات الثلاثة من الأمراض فانه يمكن للعوامل البيئية أن تساهم في التعبير عن النمط الظاهري للداء عبر تعديل تعبير المورثة أو إبراز لشذوذ كيمياحيوي لم يكن له تبعات وظيفية في غياب مولد التنبيه أو الشدة. تشتمل الأدواء الكلاسيكية التي تنجم عن طفرة مورثة واحدة على فقر الدم المنجلي، وفرط الكروستولية العائلية، والتليف الكيسي: والأمر الهام هو أن هذه الامراض المورثية يمكن إحداثها حصرا عبر طفرة نوعية مفردة (مثلا فقر الدم المنجلي) أو عبر أي من عدة طفرات (مثلا فرط الكولسترولية العائلية والتليف الكيسي) في عائلة ما (التغاير المورثي). ومن المثير للاهتمام أن بعض هذه الامراض تقوم بحماية الثوي. فعلى سبيل المثال يقوم فقر الدم المنجلي بالحماية من الملا ريا المنجلية. والتليف الكيسي يحمي من الإصابة بالملاريا. أما الأمثلة على الامراض الناجمة عن طفرات تصيب عدة مواقع مورثية أو الخلات الامراضية المركبة تشمل على الداء السكري من النمط (I) (المعتمد على الأنسولين)، والداء القلبي الوعائي بالتصلب العصيدي، وفرط التوتر الشرياني الاساسي. وأما الامراض الصبغية فان من الأمثلة الشائعة عليها هو وجود صبغي 21 زائد (تثلث 21). وإن تواتر الحدوث الكلي للأمراض الناجمة عن الطفرة وحيدة المورثة يقارب 1٪: اما الامراض الناجمة عن طفرات في مورثات متعددة فتصل فيها هذه النسبة الى 60٪ (بما فيها الامراض ذات الركيزة المورثية و التي تحدث لاحقا أثناء الحياة): وبالنسبة للامراض الصبغية فهذه النسبة تقارب 0.5٪. ومن الهام معرفة أن الاضطرابات الصبغية كثيرا ما تكون سببا للاجهاضات العفوية وللتشوهات.

وخلافا لما ارتأته طليعة علماء الوراثة فان القليل من الأنماط الظاهرية يتحدد كليا بموقع مورثي وحيد. ولذلك فان الامراض الناجمة عن طفرة وحيدة المورثة هي بالمقارنة غير شائعة ومع ذلك فهي ما تزال مفيدة كوسيلة لفهم بعض المبادئ الأساسية بالوراثة. والامراض الناجمة عن مورثة وحيدة هي على ثلاثة أنماط: سائدة جسمية، أو متنحية جسمية، أو مرتبطة بالصبغي والتنحي Dominance إن السيادة و X تشيران إلى طبيعة توريث خلة مورثية ما وتتوافق مع عدد الآليات المتأثرة في موقع معين فإذا ما تحدد النمط الظاهري عبر طفرة في أليل مفرد، فانه يقال عن هذه الطفرة بأنها سائدة أي أن الحالة متخالفة الزيجوت تنقل النمط الظاهري السريري للشخص. وعلى النقيض فانه ما كان DOMINANT تحديد النمط الظاهري يستلزم وجود الطفرة على كلا الاليلين يقال عن هذه الطفرة بأنها متنحية أي وحدها الحالة متماثلة الزيجوت هي التي تفضي إلى حدوث النمط الظاهري السري عند الشخص RECESSIVE يمكن أن تؤدي الطفرات السائدة او المتنحية اما الى خسارة او اكتساب وظيفة ما لنتاج المورثة. اما اذا كانت الطفرة موجودة على الصبغي فإنها تعرف بالطفرة المرتبطة بالصبغي X والذي يمكن أن ينظر اليها عند النساء وبالتعريف على انها اما سائدة او متنحية والا كانت X-(LINKED) (جسمية) وان اهمية تحديد فيما اذا كان داء مورثي ما يورث باحد هذه الاليات الثلاثة تكمن في انه ان وجد احد انماط هذا التوريث فان الداء يجب ان يشتمل على شذوذ مجيني مفرد يؤدي إلى شذوذ في بروتين مفرد. وإن الأمراض المورثية المحددة كلاسيكيا تنجم عن طفرات تؤثر على متتاليات التشفير (الأكسونات) ومع ذلك فهنالك طفرات في مناطق الانترونات وفي المناطق الأخرى الغير مترجمة من المجين والتي يمكن أن تسبب اضطرابا في وظيفة أو التعبير عن مورثات معينة. وتشتمل الأمثلة على الأمراض من ذلك النمط من الطفرات على الحثل التوتري العضلي ورنح فريدريك.

إن الشخص المصاب بمرض ذو طفرات سائدة في موقع مورثي مفرد يكون له نمطينا والد مصاب مع فرصة قدرها 50٪ لنقل الطفرات إلى ذريته. بالإضافة لذلك، يتساوى الرجال والنساء باحتمال إصابتهم كما أنهم متساوون في احتمال نقل الخلة إلى ذرياتهم. كما أنه لا يمكن للخلة أن تنتقل إلى ذرية أبوين غير مصابين. وعلى النقيض فإن شخص مصاب بداء ذو طفرة صاغرة لمورثة مفردة من النمطي أن يكون

والداء سليمان سريريا، أما الوالدان المصابان، والذي يكون كلا منهما متخالف الزيجوت بالنسبة للطفرة فيكون لديهما فرصة قدرها 25٪ لنقل النمط الظاهري السريري إلى ذريتهما ولكن الفرصة تكون 50٪ لنقل الطفرة إلى ذريتهما (أي إعطاء حامل غير مصاب).

وعلى الرغم من وضوح نمط التوريث الشائع من الأمراض ذات الطفرة وحيدة المورثة (مثل: فقر الدم المنجلي)، قد يتفاوت التعبير السريري للمرض عند شخص ذو نمط ظاهري يتوقع من أن يحدث المرض. ويعرف التفاوت في التعبير السريري بأنه مجال التأثيرات الظاهرية الشاهدة عند الأشخاص حاملين لطفرة ما، بينما يشير النفوذ إلى مجموعة أصغر من الأشخاص ذوي التعبير السريري المتفاوت لطفرة ما وتحدد تلك المجموعة بنسبة الأشخاص ذوي نمط مورثي ما والذين يبدون أي مظاهر سريرية ظاهرة للمرض. وهناك ثلاثة محددات رئيسية لتفاوت التعبير السريري أو للنفوذ الغير كامل لداء مورثي ما: عوامل بيئية، والتأثيرات المضادة للمواقع المورثية الأخرى والصدفة العشوائية. و يمكن أن تعدل العوامل البيئية من النمط الظاهري للأمراض بتبديل التعبير المورثي بعدة أنماط شاملة فعلها على عوامل النسخ (فعلى سبيل المثال عوامل النسخ الحساسة لحالة الاختزال و الأكسدة {العامل النووي Kb}) أو العناصر في المورثة المحرضة (مثلاً: مماثلة الاعتماد على المناطق الغنية بالـ CPG) أوبروتينات التعبير بعد النقل (مثلاً أكسدة الليزين). ويمكن لبعض المورثات أن تبدل تأثيرات المرض المحدث للطفرات كانعكاس للاختلاف المورثي بناءً على النمط الظاهري البدئي للمرض. وهنالك العديد من الأمثلة للتأثيرات التي تدعى المورثات المغيرة للأمراض المحدثة للاختلافات الظاهرية بين الأشخاص ذوي الطفرات المحدثة للمرض البدئية المماثلة (التفاعل المورثي المورثي). وبتفاعل هذه الجينات المغيرة للمرض مع المحددات البيئية لتعزيز التبديل للنمط الظاهري (التفاعل المورثي البيئي). وتعتبر هذه التفاعلات ضرورية بشكل واضح في الأمراض المتعددة المورثات، وإن التفاعل المورثي المورثي و المورثي البيئي يمكن أن يغير تعبير النمط الظاهري للمرض. و بين مرضى الداء المنجلي، على سبيل المثال، يحضر بعض المرضى بنوبات ألم شديدة وآخرون بمتلازمة الصدر الحادة و آخرون بنوبات انحلالية.

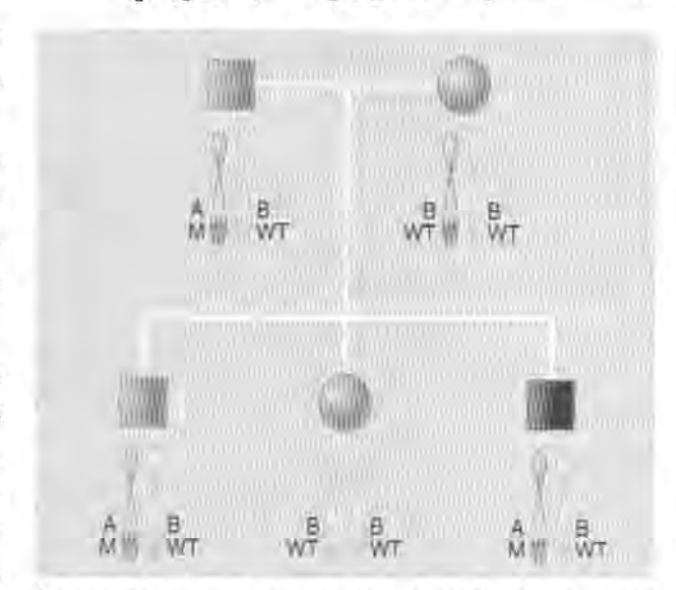
لقد تم تحديد أمراض مورثية تصيب جميعة Pool فريدة من الدنا وهي دنا المتقدرات. إن دنا المتقدرات فريدة من حيث أنها تورث فقط من الأم. بالإضافة لذلك فإنه يمكن لطفرات دنا المتقدرات أن تختلف فيما بين المتقدرات داخل خلية ما وفيما بين المتقدرات عند شخص ما (التغاير النسيجي). ومن الأمثلة على الأمراض المورثية المعتمدة على المجين المتقدري متلازمة كارنز سير واعتلال العصب البصري الوراثي لليبر. وإن قائمة أمراض مجين المتقدرات تتنامى بسرعة. كما أن المتقدرات قد تساهم في عدد كبير من الأمراض الشائعة ذات الطفرات والتي تصيب مورثات متعددة.

## رسم الخريطة المورثية:

يستلزم تحديد المورثة أو المورثات المسؤولة عن نمط ظاهري إمراضي معين فهما لمواقع المجين البشري. ولقد اشتملت المحاولات المبكرة لوضع خريطة للمجين على رؤية أشرطة الصبغيات عبر التحليل الوراثي الخلوي القياسي وربط موقع مورثة معين إلى المناطق المحددة من أشكال الأشرطة. أما استراتيجيات وضع الخريطة الأحدث عهدا فهي تشتمل على ربط موقع مورثة معين إلى المواقع الصبغية المحددة بواسطة الواسمات الجزيئية (متتاليات فريدة). وتشمل عملية وضع الخريطة المورثية على تحديد الترتيب والمسافة النسبية لمواقع معينة على طول المجين. وتقسم الخرائط إلى نوعين مورثية وفيزيائية. فالخرائط المورثية تحدد الموقع المجيني لمواقع مورثية معينة عبر تحليل إحصائي مبني على تواتر أحداث التأشيب للموقع محل الاهتمام مع المواقع الأخرى المعروفة. و أما الخرائط الفيزيائية فهي تحدد المجيني لمواقع مورثية محددة عبر القياس المباشر للمسافة على طول المجين والتي يتوضع عليها الموقع محل الاهتمام بالنسبة لواسم معين أو أكثر.

ولقد تيسرت عملية وضع الخريطة المورثية بشكل كبيرٍ بعد اكتشاف وتطبيق الأنزيمات النووية الداخلية الحاصرة وذلك لتحديد المتتاليات الفريدة في المجين. و إن الأنظيمات النووية الداخلة الحاصرة هي أنظيمات حددت لأول مرة في البكتيريا في السبعينيات وهي تشطر الدنا النووي، وقد سميت بالأنظيمات الحاصرة لأنها تحد من دخول الدنا الغريب إلى البكتيريا عبر فعاليتها المدركة للأنظيم النووي. وإن الذي يثير الاهتمام بالأنظيمات الحاصرة نوعيتها: فهي لا تشطر الدنا عشوائيا و إنما تفعل ذالك على أساس تعرفها على متتاليات نوويدية عالية النوعية في مكثور الدنا. وإلى اليوم فقد تم تحديد أكثر من 200 أنظيم نووي داخلي حاصر، وهذه تتفاوت فيما بينها في النوعية وآليات الشطر بشكل واسع. فبعضها يشطر الدنا مزدوج الطاق في نفس الموقع من كل طاق متمم، مما ينجم عن نهايات كليلة. في حين أن أخرى تقوم بشرط في أماكن مختلفة من كل طاق متمم مما ينجم عن نهايتان حرتان في كل طاق وغير مرتبطتين بأي معقد، وتدعيان نهايتين لاصقتين. يعتمد تواتر الشطر على تواتر متتاليات الحصر المتعرف عليها من قبل الأنظيم النووي الداخلي الحاصر النوعي، والذي ينقص تبعا لطول المتتالية.

و إن تحليل منتجات هضم الأنظيم النووي الداخلي الحاصر للدنا باستخدام الرحلان الكهربائي في الهلام يبدي ما يدعى خرائط الحصر، أو نماذج شدف الدنا. وبسبب الاختلافات في المتالية المجينية التي تحدث كنتيجة للاختلاف الحيوي الطبيعي أو تعدد أشكال المتتالية، فإن تعدد أشكال طول شدفة الحصر تختلف فيما بين الأشخاص وهي توثر تبعا للمبادئ المندلية. تفيد هذه الأشكال العديدة كواسمات مورثية لمواقع محددة على المجين. وإن أحد أكثر الأنواع فائدة من RFLPS لتحيد المواقع المورثية في المجين هو ذالك الذي ينتج عن طريق التكرارات التعاقبية للمتتالية. و إن الوحدة المتكررة في التكرار التعاقبي يمكن أن تكون قصيرة (حتى أربعة نوويدات، وتدعى التكرارات التعاقبية القصيرة STRs) أو طويلة (مئات من الأسس طولا). وتنشأ التكرارات التعاقبية عبر انزلاق أو تقطع بوليميراز الدنا خلال التضاعف في حالة STRs، أما الاختلافات الأطول فهي تنشأ خلال أحداث التعابر الفريدية. و تتوزع STRs على مدى المجين وهي متعددة الأشكال بشكل كبير، ومن الهام أن هذه الواسمات لها أليلين مختلفين عند كل موقع وهما مشتقان من كل والد. ولذلك فإن أصل الصبغيين يمكن تمييزه باستخدام هذا التحليل.




**الشكل 1-5:** تحليل الارتباط: إن تحليل توافق التقارب المجيني لطفرة ما (M) وواسم أليلي عديد الشكل (A) يبين ارتباط الوثيق بحيث أن الطفرة تنفصل مع الأليل (A) في حين أن موقع المورثة الطبيعي (WT) يترافق مع الأليل(B).

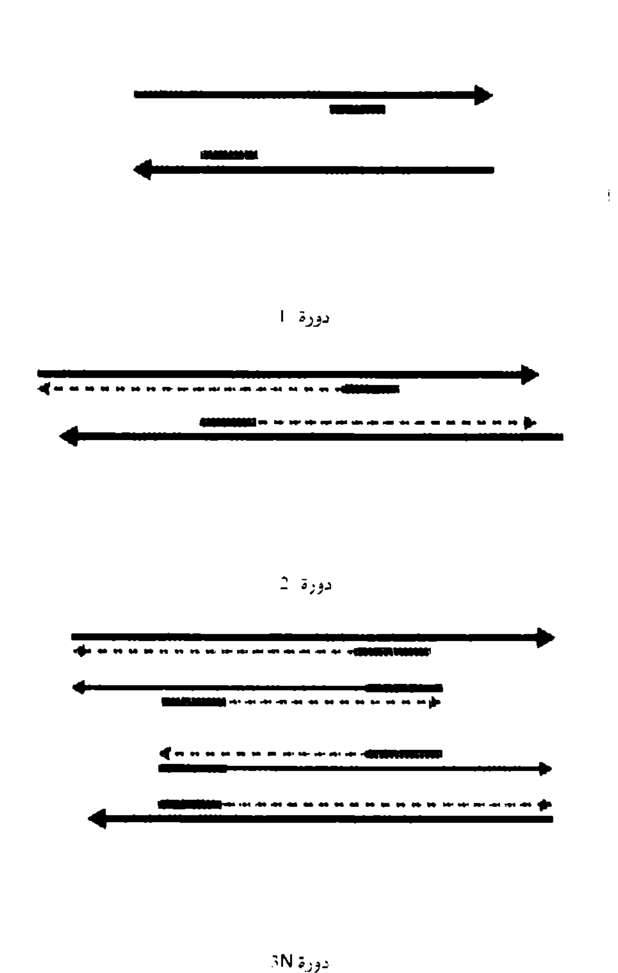
و لقد وفر استخدام التكرارات التعاقبية ذات التعدد الكبير في الأشكال التي تحدث في المجين كواسمات مجينية القاعدة لوضع خريطة لمواقع مورثية معينة عبر إيجاد العلاقة أو الارتباط مع واسمات مختارة. و يعتمد تحليل الارتباط على مبدأ بسيط: إن احتمالية حدوث التعابر خلال الانقسام المنصف يتناقص مع اقتراب الموقع محل الاهتمام إلى واسم ما. وإن مدى الارتباط المورثي يمكن تحديده بالنسبة لأي مجموعة من المواقع، والذي قد يحوي واحد منها على طفرة مسببة للمرض. (الشكل 5-1) ولأن تواتر حدوث التأشيب ليس متجانس على مدى كامل المجين، فإن الخريطة المورثية لا تتوافق بدقة مع الخريطة الفيزيائية بالنسبة لموقع محدد. أما وضع خريطة فيزيائية فإنه يستلزم استخدام تقنيات جزيئية بديلة، مثل قطع الدنا إلى شدف كبيرة باستخدام الأنظيمات النووية الداخلية الحاصرة التي تشطر الدنا في أماكن قليلة وفصل هذه الشدف الكبيرة باستخدام نمط خاص من الرحلان الكهربائي (الرحلان الكهربائي في حقل الهلام النبضي). وصف شدف الدنا على مسبار الدنا المتمم التي تحتوي متتالية محط الاهتمام من أجل واسم ما وذلك بوساطة تهجين في هلام الآغار (البقعة الجنوبية). وإن مشروع المجين البشري الذي يجري العمل عليه وبدء في أواسط الثمانينات يمثل جهد دوليا لتوصيف المجين البشري كاملا بما فيه وضع خريطتين مفصلتين له مورثية وفيزيائية مع التعرف على وتوصيف كل المورثات. و بالاشتراك مع Celera crop فلقد تم حديثاً انتاج الخريطة غير النقية للجينوم البشري كاملاً.

## تحديد المورثات الطافرة:

بمجرد تحديد الموقع الفيزيائي للمورثة محط الاهتمام فإنه يمكن التعرف على هذه المورثة وتحديد متتالياتها. ولقد كان الحجم والتعقيد والتفاوت بين الأشخاص في متتاليات الدنا يشكل فيما مضى حاجزا يعوق التحديد الجزيئي الدقيق لمورثات معينة. وقد تيسر بشكل كبير تحديد متتاليات المورثات مع تطوير تقنية تأشيب الدنا والتي يجري فيها عزل شدف صغيرة من الدنا ثم تقحم في حمض نووي من مصدر أو متجه بيولوجي آخر. ومن ثم تكثر في نظام خلوي بدائي النواة أو حقيقي النواة (أي تنسل). تستعمل في طريقة التنسيل الموضعية تقنية تأشب الدنا تلك لعزل وتحديد التتالي الدقيق لمورثة معينة تبعا لموقعها في المجين. ومن الهام ملاحظة أن هذه المقاربة لا تعتمد على معرفة وظيفة إنتاج المورثة.

يستلزم تحديد هوية متتالية مورثية معينة يعتقد أنها تسبب داء بشري معين أن يتم تحديد الطفرات في المورثة محط الاهتمام. وإذا ما عرفت المورثة التي يعتقد أنها مسؤولة عن النمط الظاهري للمرض فإنه يمكن تحديد متتالياتها باستخدام الاستراتيجيات التقليدية للتسيل وتحديد استراتيجيات التتالي ويمكن عندها تحديد الطفرة. وحاليا تتوفر مجموعة متنوعة من التقنيات لكشف الطفرات. فالطفرات التي تشتمل على إقحام أو خبن لشدف كبيرة من الدنا يمكن كشفها بواسطة البقعة الجنوبية، والتي يجري فيها صف الدنا المعزول إلى شدف موسومة بالنشاط الإشعاعي لمتتالية الدنا المتمم بعد حضن الدنا مع أنظيمات نووية داخلية حاصرة معينة تشطر متتالية الدنا محل الاهتمام عند مواقع معينة لإنتاج شدف أصغر يمكن مراقبتها باستخدام الرحلان الكهربائي في الآغار .فالانزياحات في الحركة على الهلام بالمقارنة مع المتتالية ذات النمط الطبيعي تصبح واضحة تبعا للتغيرات في الحجم الجزيئي للشدفة. وفي طريقة بديلة فإنه يمكن استخدام تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR لتحديد الطفرات. (الشكل 1-6) ففي هذه الطريقة، فإن النوويدات القليلة صغيرة الحجم من 20-40 أساس طولا متممة من الدنا تمثل المتتالية محل الاهتمام، يجرى صنع قطعة متممة لكل من طاقي الدنا مزدوج الطاق، وهي تعمل كبادئات لتضخيم متتالية الدنا محل الاهتمام. وتضاف هذه البادئات إلى محلول الدنا وتزداد درجة حرارة المحلول لفصم طاقي جزيء الدنا ومن ثم فإن الحرارة تخفض للسماح بصف البادئات على مواقع قوالبها ويضاف بوليميراز الدنا المعطوب بالحرارة لاصطناع دنا جديد في الاتجاه 5- 3 اعتبارا من مواقع صف البادئات. ومن ثم فإن الحرارة ترتفع لفصم البنية المضاعفة وبعد ذلك تخفض بحيث يمكن لدورة أخرى من اصطناع الدنا أن تحدث. وتستخدم عدة دورات حرارية حتى 40 لتضخيم تركيز المتتالية محل الاهتمام بشكل متصاعد ويمكن عندها تحديد هذه المتتالية كناتج لعملية PCR بوساطة الرحلان الكهربائي لهلامي الآغار باستخدام صباغ متألق. وبعدها يمكن للمنتج أن يعزل وتحدد متتا ليته للتعرف إلى الطفرة المشتبه بها.

أما إذا كانت المورثة كبيرة وموقع الطفرة (خاصة إن كانت الطفرة نقطية) غير معروف، فإن طرق أخرى يمكن استخدامها لتحديد الموقع المحتمل للطفرة في المتتالية الاكسونية. وأحد الطرق الشائعة التي تستخدم تشتمل على مسح المتتالية المورثية من أجل الطفرات التي تبدل من الهيئة البنيوية المركبات القصيرة بين الدنا الأب ومنتجات PCR مما يؤدي إلى انزياح الحركة على هلام الآغار غير الماسخ (تعدد أشكال الهيئة وحيدة الطاق). يمكن أن يغير استخدام أو خبن أساس واحد هيئة المعقد بالمقارنة مع المعقدات الطبيعية، وهذا يفضي إلى انزياح في الحركة. وعندها فإن إيجاد تتالي هذه المناطق الصغيرة نسبيا من المورثة ييسر التحديد الدقيق للطفرة.




الشكل 1-6: تفاعل البوليمراز التسلسلي: تبدو دورتان من تفاعل البوليمراز التسلسلي ويشار إلى القوالب بالأسهم وإلى البادئات بخطوط ثخينة وقصيرة أما منتجات التفاعل فهي مرسومة على هيئة أسهم متقطعة.

وعند عدم معرفة المورثة المعتقد إحداثها للنمط الظاهري المرضي، ولم يتم تحديد موقعها المرجع على المجين أو أنه لا تتوفر إلا معلومات محدودة تخص موقعها على الخريطة فهنا يمكن استخدام طريقة المورثة المرشحة لتحديد المورثة الطافرة. ففي هذه الاستراتيجية يتم تحديد المورثة المرشحة المحتملة على أساس مظاهاتها للنماذج الحيوانية أو عبر تحليل مورثات معروفة تتوضع في منطقة من المجين يعرف عنها معلومات محدودة ومن ثم يجري تحليل المورثة المرشحة لكشف وجود طفرات محتملة. ومن الهام ملاحظة أنه بغض النظر عن المراقبة المستخدمة فإن الطفرات المكتشفة في المورثات المرشحة يجب أن يجري مطابقتها دائما مع التغيرات الوظيفية في نتاج المورثة. لأن بعض الطفرات التي تحدث في المتتالية الاكسونية يمكن أن تكون صامتة وظيفيا، وبالتالي فهي تمثل تعداد للأشكال من دون أن يترتب على ذلك تبعات على النمط الظاهري. و يمكن تقييم التغيرات الوظيفية في نتاج المورثة عبر استخدام أنظمة المزارع الخلوية لتقييم وظيفية البروتين عبر التعبير عن البروتين الطافر من خلال خمج الخلايا مؤقتا بمتجه يحمل الدنا المتمم المرمز للمورثة ويحمل لطفرة محل الاهتمام. وفي طريقة بديلة، يمكن تطوير نماذج حيوانية فريدة تكون فيها المورثة الطافرة موجودة في طليعة النواة الذكرية للخلية البيضية المأخوذة من أنثى حامل ذات إباضة فائقة لإنتاج حيوان يعبر بشكل زائد عن المورثة الطافرة (حيوان محور وراثيا أو حيوان ذا عدد أكبر من المعتاد من نسخ مورثة ما) أو أن المورثة محل اهتمام في هذا الحيوان معطوبة وبذلك لا يصنع نتاجها (حيوان ذو مورثة مبعدة أو حيوان ذو نصف (متخالف الزيجوت) أو من دون (متماثل الزيجوت) العدد المعتاد من مورثة ما).

## وسائل التشخيص الجزيئية:

لقد أحدث تطبيق الطرق الجزيئية في الوراثيات البشرية ثورة في هذا المجال. وعبر استخدام التقنيات التي أصبحت دقيقة ومعيارية فإن واحدة أو أكثر من الطفرات المسؤولة عن النمط الظاهري لداء معين يمكن تحديدها بسرعة. حتى عندما لا تكون مورثة المرض أو نتاج مورثة معين معروفا. وعبر استخدام طرق تنطوي على تحليل الارتباط و PCR يمكن بدقة تحديد موقع وتوصيف الطفرات النقطية البسيطة إما على الطرف الأخر من طيف التغيرات المورثية المسببة للأمراض أو الازفاء أو الخبن أو التضاعف الصبغي باستخدام الطرق الخلوية المورثية التقليدية. يمكن مشاهدة عمليات الخبن الكبيرة التي تشتمل على عدة أزواج من الكيلو أساس والعديد من المورثات الآن باستخدام التألق في التهجين في المكان وهي تقنية توسم فيها شدفة كبيرة من الدنا المنسل بواسطة ميسم متألق وتهجن في دنا صبغي. وبخبن الشدفة محل الاهتمام من المجين فإن الدنا الصبغي يفشل في التألق من الموقع الصبغي الموافق.

وتمتد قوة التقنيات الجزيئية إلى أبعد من استخدامها في التعرف على الأساس الجزيئي الدقيق لداء مورثي. وبتسخير الحساسية الفائقة لتفاعل البوليميراز التسلسلي لتضخيم متتاليات نادرة للأحماض النووية فقد بات بالأمكان التشخيص السريع لمجموعة من الأمراض الخمجية التي تتوفر متتالياتها المميزة. وعلى وجه الخصوص، فإن من المكن إجراء التشخيص السريع للأخماج الناجمة عن عضيات ذات مستلزمات غذائية معقدة أو عضيات بطيئة النمو كما هو في حال المتفطرة السلية. إن وجود مورثات تعطي المقاومة لصادات معينة في العضويات الدقيقة يمكن أيضا أن يكشف بواسطة تقنيات PCR . وإن رسم متتاليات كامل مجين بعض العضيات مثل الأشريكيا القولونية والمتفطرة السلية واللولبية الشاحبة يمكنها الآن يقدم فرصا غير مسبوقة لمراقبة وبائيات الأخماج وتتبع خطط الطفرات المكتسبة ومواءمة العلاج بالصادات وتطوير علاجات فريدة تعتمد على المورثة لعلاج عوامل خمجية تكون المعالجات التقليدية بالصادات غير فعالة أو أنها فعالة بشكل محدود فيها.

كما أن التقدم في الطب الجزيئي قد أحدث ثورة أيضا في طرق وتشخيص وعلاج الأمراض التنشؤية، بالإضافة إلى فهم آليات التسرطن. وتبعا للنظرية الحالية، فإن التنشؤ ينشأ من التكاثر النسيلي لخلية مفردة انتقلت من حالة الاستراحة المنظمة إلى طور من النمو الغير منضبط. ويتراكم أذى الدنا في خلية المورم الأم وذلك

كنتيجة إما للعوامل الخارجية (مثلا التعرض للإشعاع) أو لعوامل موروثة. و في الأطوار الباكرة للتسرطن تفضي تغيرات مجينية معينة إلى عدم استقرار مورثي داخلي يفسح المجال لمزيد من الضرر. وأحد صفوف المورثات التي تصبح مفعلة خلال التسرطن هي المورثات الورمية، والتي هي عبارة عن مورثات طليعية تتواجد في الحالة الطبيعية في مجين الثدييات بشكل خامل (المورثة الورمية البدئية) ولكنها عندما تتفعل فإنها تحث على التكاثر الخلوي الغير منضبط من خلال تفعيلها لمسارب نقل إشارة داخل خلوية معينة.

وإن الطرق الجزيئية المعتمدة على الحصول على واسمات ورمية نوعية هي متتاليات دنا فريدة والتي تنجم عن واسمات تسرطن لشذوذات صبغية أكبر (حوادث الازفاء أو الخبن التي تحث على التسرطن) تطبق على نطاق واسع الآن لتشخيص الخباثات. ويمكن استخدام هذه الطرق للتأكد من وجود واسمات ومورثات ورمية نوعية من عينات الخزع، ولمراقبة وجود أو استمرار وجود الخلايا الخبيثة الجائلة في الدوران بعد إتمام شوط المعالجة الكيميائية، وللتعرف على تطور المقاومة المورثية للأدوية كيميائية معينة. بالإضافة لذلك سوف تتيح الدراسات المستقبلية وعبر استخدام تحليل الارتباط التقليدي بالإضافة لطرق المورثات المرشحة إمكانية تحديد الأشخاص ذوي التأهب الوراثي للاستحالة الخبيثة. وإن العديد من هذه المواضيع مشروحة فيما يلي من فصول.

و إن ورود تقنية قطع المورثة أو تنظيم الهيئة يحدث تغييراً كاملاً في لتشخيص الجزيئي، بالإضافة إلى البدء بتوضيح الآلية الامراضية للأمراض المعقدة. و تشمل هذه الطرق تصنيف الـ cDNA المتولد عن كامل الـ mRNA المعزول من الخلية أو من العينية النسيجية بالواسمات الشعاعية أو الاستشعاعية. و يعمل على تلدين عديد النيكليوتيد المغاير المنشأ إلى ركائز الطور الصلب إلى حيث ترتبط العديد من عديدات النكليوتيد المختلفة إلى مواقع معروفة. وإن الاشارات من الـ cDNA المجدول والمصنف ترتبط إلى مواقع معينة حيث تنظم التحريض و إن وفرة السلاسل الجزيئية ذات الصلة تتقارن مع العينات ذات الصلة. و باستخدام هذه المقاربة، فيمكن للأنماط الدقيقة أن تستخدم كبصمة جزيئية لتشخيص مرض معين (مثلاً نمط الخباثة، بالاضافة إلى تحديد المورثات التي يزداد التعبير عنها أو ينخفض في حالات مرضية معينة؛ مثلاً: تطابق المورثات المولدة للمرض).

وهناك بالطبع، العديد من التطبيقات الأخرى لتقنيات الطب الجزيئي بالإضافة لتلك التطبيقات في الأمراض الخمجية وعلم الورم. حيث يمكن استخدام الطرق الجزيئية لتوضيح الاختلافات المورثية في الاستقلاب والتي قد تعدل الاستجابات الدوائية عند مجموعة من الأشخاص (علم الأدوية الجيني) والتعامل مع قضايا معينة في الطب الشرعي مثل الأبوة أو الإدانة الجنائية ومقاربة التحليل الوبائي على أساس مورثي دقيق.

## المعالجات المورثية:

إن الهدف الرئيسي للاستراتيجيات الجزيئية الحالية هو استعادة الوظيفة المورثية الطبيعية للأشخاص المصابين بطفرات مورثية، وإن الطرق التي ينتظر منها تحقيق ذلك لا تزال في مراحلها البدائية ويجب معالجة عدد من المصاعب حتى تصبح هذه الطريقة ناجحة.

تكمن الصعوبات الرئيسية في عدم سهولة الإيصال مورثة كاملة إلى الخلية، كما أنه لا يمكن التأكد من التعبير المستمر للمورثة الجديدة وذلك بسبب تفاوت اندماجها في المجين وما يبع ذلك من تفاوت المنظم عنه. ولقد استعملت إلى اليوم عدة طرق ولكن أي منها لم يكن ناجح تماما وتشتمل هذه الطرق على رزمة دنا المتمم في متجه فيروسي، مثل الفيروس الغدي المضاعف، واستخدام قدرة الخلية على قبط الفيروس كوسيلة لدخول الدنا المتمم إلى الخلية، وإيصال الدنا المتمم عبر إحداث إخلال في الغشاء الخلوي محدث بفوسفات الكالسيوم وتغليف الدنا المتمم في جسيم شحمي الذي يمكنه الالتحام مع غشاء الخلية وبالتالي إيصال الدنا المتمم.

وبمجرد أن وصل الدنا المتمم إلى الخلية المستهدفة بنجاح، فإن شدة ومدة التعبير عن الناتج المورثي هما متغيران مهمان. حيث أن شدة التعبير تتحدد بعدد نسخ الدنا المتمم المأخوذة من قبل الخلية وبمدى اندماجها مع المجين في الخلية، أما مدة التعبير فيبدو أنها تعتمد جزئيا على استضداد المتتالية والناتج البروتيني.

وعلى الرغم من هذه العوائق التقنية، فلقد استخدمت المعالجة المورثية لمعالجة عوز نازعة أمين الأدينوزين بنجاح مما يوحي بأن المبدأ الذي تقوم عليه المعالجة هو مبدأ معقول. هذا ولا زالت التجارب السريرية جارية على المعالجة المورثية لأمراض وراثية أخرى كما يمكن أن تحدث معالجة بالبروتين (مثلاً: عامل النمو البطاني الوعائي للخلية لتحريض التشكل الوعائي في النسج القافرة).

## مقاربات علاجية جـزيـئـيـة أخـرى

إن فهم الأساس الجزيئي للمرض قد قاد طبيعياً لهدف المرض الوحيد. و إن الأمثلة الحديثة لهذه الغاية قد قادت إلى تطوير معالجات جديدة للأمراض والتي يكون من الصعب تطبيقها. فإن مثبط التيروزين كيناز والذي يؤثر بشكل خاص على حصر نشاط الbcr-abl كيناز يعتبر المؤثر الكبير لمعالجة الطور المزمن في الابيضاض النقوي المزمن. و إن الضد وحيد النسيلة للعامل المخرب للورم a أو مستقبلاته القابلة للذوبان تعتبر الأمثلة الأولية للتعديلات البيولوجية والتي تكون مؤثرة في معالجة الاضطرابات الالتهابية المزمنة متضمنة مرض الأمعاء الالتهابي و التهاب المفاصل الروماتيزمي. و تعتبر هذه المقاربة للمعالجات الجزيئية سريعة التطور و تحمل وعوداً كبيرة لتحسين الحقيبة الطبية في المداواة للأمراض المختلفة.

## تطلعات من أجل المستقبل

فتح التطور السريع والاستثنائي للبيولوجيا الجزيئية والوراثيات منذ عام 1980 الطريق أمام حقبات جديدة من الطب الجزيئي. ولم يعد الطبيب محدود بقدرته على التعرف على الأساس الجوهري للنمط الظاهري السريري، ولم تعد الأنماط الظاهرية المعقدة تعيق الوصول للتشخيص المناسب. وفي النهاية فإن أنماط التعبير المورثي والتأثيرات المعقدة بين المورثات وبين المورثات والعوامل البيئية، والمقاربات العلاجية الفريدة سوف يصبح بالإمكان تحديدها عند شخص معين. كما أن استجابة كل شخص من الأشخاص للمعالجات النوعية ترجح أيضا أن تكون خاضعة للتنظيم من قبل المجين، والتي سوف تؤدي إلى معالجات دوائية ومورثية. وأن هذا المستوى من العلم الحيوي الطبي لا زال بدائيا وبالنظر إلى ما تم تحقيقه الآن فإن المستقبل يحمل وعود كبيرة للمزيد من المقاربات السريعة والناجحة للأمراض المورثية والعديد من الأمراض الأخرى التي لها أساس مورثي مسؤول عن التعبير عنها.



# القسم II

# صنع القرار في الممارسة الطبية

2- الطب المستند إلى القرائن، نوعية الحياة، وتكلفة الدواء.

الفصل 2

# الطـب المسـند ونوعيـة الحيـاة وتكلفـة الـدواء

إن تشخيص ومعالجة المرضى تتضمن الخبرة السريرية والمهارات في الاختصاص الطبي والمعرفة للحقائق العلمية والمستخلصة من خلال الفحوص السريرية و في الماضي استند جزء كبير من الممارسة الطبية على التعليم العام. والمعرفة التقليدية المنقولة من الأخصائيين الممارسين إلى المتدربين و الزملاء. و على أية حال وبشكل متزايد، استبدل ذلك بالتحليل الدقيق الأساسيات العلمية للمنطق السريري. وإن أسس المعلومات الالكترونية وتقنيات الانترنت اتاحت مقارنة وتمييز المعلومات لتساعد في تحديد مدى دعم التقنيات للفحوص السريرية. وإن الطب المستند إلى الحقائق تطور خلال العقد الأخير وفرض استخدام الحقيقة المستخلصة من البحث المنشور كأساس لاتخاذ القرار السريري. وإضافة إلى ذلك فإن تطور التقنيات في الطب وغالبا ذات تكلفة عالية وتستطيع التحكم بمقدرة المجتمع على رصد وتقديم مثل هذه الخدمات. وإن التقييم الحاسم لكل من التشخيص القديم والحديث وطرائق المعالجة هو مطلوب أيضاً.

## التقييم الدقيق للأدب الطبي

إن دراسات البحث العلمي يمكن أن تقسم إلى فئتين كبيرتين أولية وثانوية (الجدول 2-1). وإن الدراسات الأولية يمكن أن تحوي عدد من التصاميم. و في دراسات التحكم العشوائي يتم تحديد المشاركين في التجربة بشكل عشوائي .و كلا المجموعتين تتابع لمدة زمنية محددة وتحلل في مراحل من النتائج النوعية تحدد في بداية الدراسة. و إن هذا النوع من الدراسة يمكن من تخمين دقيق لمتغير وحيد في مجموعة مرضى محددة والذي لديه نموذج متوقع من المحتمل أن يلغي خطا بمقارنة مجموعتين مشابهتين مختلفتين وتمكن من إجراء ما بعد التحليل ولكن هذه هي مكلفة ومبددة للوقت إن نتائج تجارب التحكم العشوائي يمكن أن تمتلك تأثير هائل في ممارسة الطب على سبيل المثال، الخطوة الأولى في تجربة التحكم العشوائي في الصحة النسائية. و هذه التجربة قد صممت لتقيم مخاطر وفوائد استخدام هرمون ما بعد اليأس في المرأة السليمة وأوقفت باكرا بسبب زيادة حدوث سرطان الثدي، أمراض القلب الإكليلية، السكتة الدماغية، والصمات الخثرية في المجموعة المعالجة بالهرمون. وإن دراسات الزمرة تحوي مجموعتين أو أكثر من الأشخاص المختارين بناء على الاختلاف في التعرض لعامل معين. ومن ثم تتابع مستقبلا لمعرفة كم عدد الأشخاص في المجموعة الواحدة الذين يطورون مرضا أو نتيجة معينة. وكما في التجارب العشوائية فإن دراسات الزمرة هي مستهلكة للوقت. وإن دراسات الحالة - الشاهد تتضمن مرضى بحالة مرض معين والتي تميزه وتقارن مع مرضى شواهد. والشواهد يمكن أن يكونوا مرضى بمرض آخر أو أفراد من المجتمع. و هذه الدراسات تعتمد على أحداث ماضية وتعتمد على انتقاء المجموعات الشاهدة بشكل دقيق. و إن مسجلات الحالة تصف القصة المرضية لمريض واحد. و أما عندما توصف عدة قصص سريرية لأكثر من مريض واحد لحالة معينة في وقت واحد لتوضيح مظهر من تطور المرض، عندها يتم استخدام مصطلح سلسلة الحالة.

*إن الدراسات الثانوية (التكاملية)* تعمل على تلخيص ورسم القرارات النهائية من خلال البيانات المبدئية. و إن التحليل الأساسي يستخدم تقنيات التشويش لجمع وتلخيص نتائج الدراسات الأولية. وبجمع النتائج من عدة تجارب فإن التحليلات الأساسية قادرة على تقدير حجم التأثير لعامل الخطورة، بالإضافة إلى تقييم الأسئلة غير المجاوب عليها سابقا من خلال إجراء تحليل لتحت المجموعات... وإن استخدام التحليل الأساسي قد أثار بعض الجدل. و إن بعض الباحثين يؤمن بأن هذه التجارب يمكن أن تكون موثوقة كتجارب تحكم عشوائي. فيما يؤمن البعض الآخر بأن التقنيات يجب أن تستخدم فقط كبديل للتجارب العشوائية. وعلى أي حال، في غياب دراسات تحكم عشوائي كبيرة فإن التحليل الأساسي لدراسات صغيرة وعديدة ربما تكون المصدر الأفضل للبيانات للإجابة على تساؤل محدد.

*وإن الخطوط الأساسية للممارسة السريرية* تعمل على تلخيص استراتيجيات التشخيص والعلاج للمشاكل السريرية الشائعة لتساعد الممارس في ظروف خاصة. و غالبا ما يتم نشرها من قبل منظمات طبية، كما في الكلية الاميركية للممارسين، والهيئات الحكومية، كما في أبحاث ودراسات مكتب الرعاية الصحية.

*و إن تحليل القرار يستخدم نتائج الدراسات الأولية* لصنع هياكل الاحتمالية لمساعدة كل من الأخصائيين الطبيين والمرضى في إيجاد خيارات التدابير السريرية. وإن تحليل مقدار النفقات يقيم فيما إذا كان جزء من الإجراء هو استخدام بناء للموارد أولاً.

الجدول 2-1 أنماط دراسات البحث

| دراسات أولية | دراسات ثانوية |
|---|---|
| - تجارب عشوائية | - التحليل الأساسي |
| - الحالة - الشاهد | - الخطوط الأساسية للممارسة |
| - دراسات الزمرة | - تحليل القرار |
| - التهجين القطاعي | - تحليل النفقات |
| - سلسلة الحالة | |
| - سجل الحالة | |

## إجراء الاختبار في الممارسة الطبية

تجرى اختبارات المسح على الأشخاص الاصماء غير العرضيين لاكتشاف الأمراض المستترة . وسوف تجد المعايير في الجدول 2-2. و إن اختبارات المسح مفيدة فقط إذا كان هنالك معدل حدوث عالي للمرض في المجتمع وإذا كان هناك معدل مقبول للحساسية والنوعية للاختبار. و عندما يجرى اختبار ذو نوعية منخفضة لمرض ذو انتشار منخفض ستكون هناك عدد غير مقبول من النتائج الايجابية الكاذبة والتي ستقود إلى إجراءات غازية ومكلفة.

و إن اختبارات التشخيص تستخدم لتحديد الآلية الإمراضية في الأشخاص العرضيين ويمكن أن تكون مساعدة في تدبير حالة المرضى من خلال تقييم شدة المرض وتحديد الإنذار. وكشف نكس المرض. أو انتقاء المعالجات الممكنة أو سواها.

عند إجراء أي اختبار تشخيص على السريري مقارنة المنافع مع المخاطر والتكاليف عند مقارنة كفاءة أي اختبار تشخيص جديد فإن المبادىء الأساسية هي: (1) هل لهذا الاختبار الجديد أن يقدم شيئا لم تقدمه الاختبارات المقبولة السابقة. (2) هل هذا الاختبار الجديد زود بمعلومات إضافية والتي تبدل من ارجحية ما قبل الاختبار والتي هي احتمالية امتلاك المرض من قبل المريض ذو الاختبار الايجابي . و إنه من المهم أيضا مقارنة احتمالية ما قبل الاختبار مع احتمالية الاختبار الأولي والتي هي التوقع السريري لاحتمالات التشخيص قبل إجراء الاختبار و هناك قيم مسجلة لبعض الاختبارات الأولية لكن غالباً ما يتم استنتاجها من خبرة الممارسين والتي بوضعية الممارسة.

الجدول 2-2 متطلبات إجراء اختبارات المسح

- يجب أن يكون انتشار المرض بمعدل عالي
- يجب أن يكون للمرض معدل مناسب من الإمراضية والإماتة
- يجب أن توجد المعالجة الفاعلة
- يجب أن تكون هناك جدوى من التشخيص والمعالجة المبكرين
- يجب أن يمتلك الاختبار نوعية وحساسة جيدين
- يجب آن يكون للاختبار خطر مقبول ونفقات معقولة

الجدول 2-3 تخطيط مبسط لاختبار تشخيصي

| نتيجة الاختبار | وجود المرض | غياب المرض |
|---|---|---|
| إيجابي | ايجابية حقيقية أ | ايجابية كاذبة ب |
| سلبي | سلبية كاذبة جـ | سلبية حقيقية د |
| القيمة التبؤية الايجابية | أ / (أ + ب) | |
| القيمة التبؤية | د / (جـ + د) | |
| الحساسية | أ / (أ + جـ) (المرض باختبار إيجابي ولديهم المرض) | |
| النوعية | د / (ب + د) (المرضى باختبار سلبي وليس لديهم المرض) | |

فعلى سبيل المثال فإن المرأة السمينة الأفريقية والأميركية من الشمال الريفي والتي تأتي بأعراض تعب وتشوش رؤية وأخماج مهبلية مع ضائعات مع قصة عائلية واضحة لداء سكري في مثل هذه المعطيات يجب أن يكون لديها احتمالية عالية لإيجابية الاختبار الأولي والتي تحدد السكري (النمط II) وإذا توفر اختبار جديد آخر لتشخيص الداء السكري فإنه من الممكن إجراء مقاربة بين احتمالات ما قبل الاختبار والمتوقعة في الاختبار لأصلي (سكر الدم الصيامي) مع النتائج في الاختبار الجديد وعادة ما يقدم الاختبار الجديد دقة تشخيصية أكبر.

إنَّ كلاً من النوعية والحساسية هي عوامل هامة يجب مراعاتها عند تقييم أي اختبار تشخيصي وإن الحساسية هي علامة مقدرة الاختبار التشخيصي على التأكيد وبشكل صحيح على غياب وجود المرض وهذه العوامل موجودة في الجدول (2-3) وهنالك قيمة إضافية هي نسبة الأرجحية والتي تستخدم كلاً من الحساسية والنوعية والتي تعطي دلالة أفضل حتى من إجراء الاختبار نفسه وإن نسبة الأرجحية الإيجابية العالية تدل على احتمالية كبيرة لوجود المرض بينما نسبة الأرجحية السلبية العالية تشير إلى غياب المرض.

$$\text{نسبة الأرجحية الإيجابية} = \frac{\text{الحساسية}}{\text{1- النوعية}}$$

$$\text{نسبة الأرجحية السلبية} = \frac{\text{1- الحساسية}}{\text{النوعية}}$$

وبعد تقرير شريعة اختبار تشخيصي يجب تحديد ما إذا كان ملائمة للمريض وإذا كان الاختبار التشخيصي يتطلب أدوات أو مهارات خاصة غير متاحة بسهولة وعندها ستكون النتائج المستحصلة

غير دقيقة. والأكثر أهمية هو تقدير إمكانية تغيير الاختبار للتدبير أو خفض الحاجة لإجراء الاختبارات الأخرى.

## علامات التقييم للمعالجة

إن أحد أهم المشكلات التي تواجه إلى تقييم شرعية المعالجات الجديدة التي تم ظهورها إضافة إلى المعالجات التقليدية التي استخدمت لسنوات. وعلى سبيل المثال: - كم يجب أن تدوم معالجة مريض ذات الرئة بالصادات بعد خروجه من المستشفى؟ و ما هي أهمية المضادة في فرفرية نقص الصفيحات التخثري؟ وإن الخطوة الأولى في تقييم المعالجات المقترحة هو في تحديد ما إذا كانت المعلومة مستخلصة من دراسة عشوائية ذات شاهد. وإن كل مريض يدخل في الاختبار يجب أن يتابع حتى نهاية التجربة. وإن المرضى الذين لاتتم متابعتهم غالبا تكون لديهم معطيات مختلفة. وإذا لم تتغير نهاية التجربة بعد اعتبار المرضى الغير متابعين فإن هذا يضيف المزيد من الشرعية للاختبار. و نقطة أخرى يجب الاهتمام بها وهي تحليل المرضى في مجموعاتهم العشوائية حتى لو لم يخضعوا للتدخل. و هذا يدعى بـ (هدف تحليل العلاج) و يجب أن يتم الاهتمام بتلقي المجموعتين لعلاجين مختلفين مع مراعاة التداخلات الأخرى.

و إن الخطوة التالية في تحديد أهمية المعطيات المستخلصة تتضمن عدد من الإحصائيات البسيطة والتي تتم إضافتها للنتائج المتاحة. وإن الأول هو (اختصار الخطر القريب) (RRR):

$$RRR = \frac{\text{الحدوث في المجموعة الشاهدة} - \text{الحدوث في المجموعة المدروسة}}{\text{الحدوث في المجموعة الشاهدة}}$$

على سبيل المثال، إن تجربة السيطرة على الداء السكري واختلاطا ته بحثت في تأثير الضبط المحكم لسكر الدم في المرضى السكريين من النمط I في تطور الاختلاطات على المدى البعيد و تضمنت الدراسة أكثر من 1400 مريض، بعضهم أخذ بشكل عشوائي وعرض للمعالجة والنصف الآخر تم إعطاؤه المعالجة التقليدية. و في هذه الدراسة 3،4٪ من المرضى في المجموعة التقليدية 2،2٪ من المعالجين أبدوا بيلة بروتينية مجهرية. والذي يعني زيادة بمقدار 35٪.

$$RRR = \frac{0.034 - 0.022}{0.034} \times 100 = 35\%$$

وكلما ازدادت (RRR) كلما كانت المعالجة أكثر تأثيراً. وعلى أي حال فإن (RRR) لا تضع أي اعتبارات لحدود الخطر في المرضى الخاضعين للتجربة وهكذا فهي لاتميز بين التأثيرات الكبرى والصغرى.

وطريقة أخرى لتحديد المعطيات والنتائج هي بإحصاء إنقاص الخطر المطلق (ARR) والذي يعطي الاختلاف المطلق في معدل الحدوث بين كلا المجموعتين. وإن (ARR) تعرف بعد (X) الحالات التي فيها تأثيرات مرضية في المجموعة الشاهدة مطروحا فيه الرقم (Y) وهو نفس الظهور في المجموعات المعالجة $ARR = X - Y$ وباستخدام المثال السابق، فإن حدوث البيلة البروتينية= $0.034 - 0.022 = 0.021$، أي 1.2٪. وإن إحصاء آخر ذو أهمية هو (*عدد الحالات التي تحتاج المعالجة*) والذي هو عدد المرضى الذين يتوجب علاجهم لمنع حدوث مرض مفرد. و هذا هو مقلوب ARR (i.e., 1/[X - Y]) كلما كان عدد الحالات التي تستوجب العلاج اقل فإن المعالجة ستكون أكثر جدوى من الناحية السريرية. ومرة أخرى وباستخدام نفس المثال فإنه لمنع مريض واحد من تطور البيلة البروتينية فإنه يتوجب علاج 83 مريض سكري بالمعالجة المقترحة (1/[X -Y] = 1/0.012 = 83) من هذا المثال نستطيع أن نرى كيف يمكن لرقم كبير لـ (RRR) مثل 35٪ أن يترجم بالعلاقة مع عدد قليل من المرضى المستفيدين من المعالجة المقترحة.

وقبل هذا فإن تحديد إمكانية تطبيق هذه المعلومة على مريض معين يجب أن يتم من خلال معرفة ما إذا كان المريض في الاستجواب لديه نفس الأعراض التي لدى المريض في الدراسة. و إن دلالة التأثيرات الجانبية أو المسببات أو أهمية لطب العلامات السريرية الجزئية في الوصول إلى التشخيص يمكن أن تحدد عبر نفس الوسائل.

## استخدام الانترنت في الممارسة السريرية

إن استخدام أنظمة الكمبيوتر لنشر المعلومات الطبية قد ازدادت بشكل مضطرد. و هنالك عدد هائل من المواقع العالمية التي تقدم أخبار طبية وبنوعية ممتازة، والمعلومات عن الممارسة الطبية، إضافة إلى ذلك، هنالك عدة مواقع حكومية تقدم معلومات حديثة (مراكز ضبط الأمراض والوقاية منها، المعاهد العالمية للصحة، الخ ...) الجدول 2-4 يظهر بعض هذه المواقع.

**الجدول 2-4 المواقع العالمية**

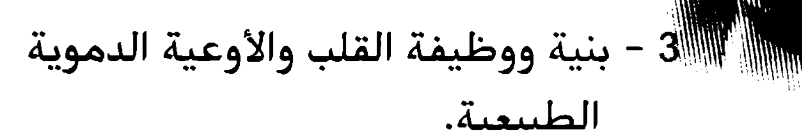
- **ochran collaboration أحد أكبر الأنظمة المتضمنة الطب المسند** *(hiru\mcmaster.ca\cochrane\default.htm)*
- **Mdconsult خدمة معلومات طبية شاملة** *(www.mdconsult.com)*
- **مراكز للسيطرة على المرض و الوقاية** *(www.cdc.gov)*
- **المؤسسة العالمية للصحة** *(www.nih.com)*

## استشارة المريض في القرار المتخذ

إن البحث عن درجة الأفضل وتطبيقها كان الهدف النهائي للعناية الطبية الجيدة. و يجب أن تتضمن العملية أيضا آخبار لمريض بالامكانات المتاحة بناءا على خطة جيدة. وإن استخدام معالجة محددة أو وسيلة تشخيصية ربما يطور المريض تأثيرا جانبياً محددا والذي لايمكن له أن يتقبله. وإن إقحام المريض في عملية اتخاذا لقرار يتطلب معرفة جيدة ومستوى تعليمي جيد لدى المريض الراجع.

## القسم

# الأمراض القلبية الوعائية



# الفصل 3

# بنية ووظيفة القلب والأوعية الدموية الطبيعية

## التشريح المجهري:

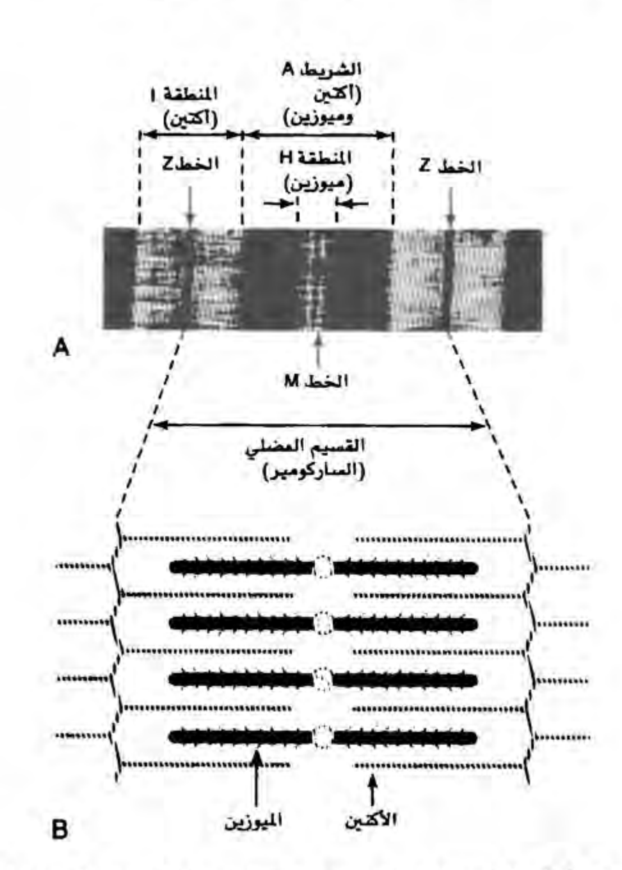
يتألف النسيج القلبي (العضلية القلبية myocardium) من أنماط متعددة من الخلايا تؤدي مجتمعة إلى إحداث التقلصية المنظمة للقلب. وتشكل الخلايا العضلية القلبية المختصة جهاز الكهرباء القلبي (الجهاز الناقل conduction) وتكون مسئولة عن خلق نبضات كهربائية وتوزيع هذه النبضات بشكل منظم إلى الألياف العضلية القلبية (الخلايا العضلية myocytes)، والتي تستجيب بدورها بإحداث تقلصات ميكانيكية. تشكل الخلايا العضلية الأذينية atrial والبطينية ventricular خلايا عضلية متفرعة مختصة تتصل مع بعضها عبر النهايات بواسطة أقراص متداخلة. وتساعد هذه المناطق المتسمكة من الغشاء الخلوي (الغمد الليفي العضلي sarcolemma) في نشر التوتر الميكانيكي بين الخلايا. يملك هذا الغمد الليفي العضلي وظائف مشابهة لبقية الأغشية الخلوية الأخرى، بما فيها الحفاظ على المال الشاردي وتوزيع النبضات الكهربائية وتأمين مستقبلات للنبضات العصبية والهرمونية. بالإضافة إلى ذلك، تتدخل هذه الأغماد الليفية العضلية بشكل أساسي في جمع الاستثارة والتقلصية العضلية عبر أنابيب ناقلة صغيرة (الأنابيب T) تمتد من الغمد إلى داخل المسافة داخل الخلايا. تحتوي الخلايا العضلية على عضويات متعددة أخرى، بما فيها النواة nucleus والمتقدرات mitocyonderia المتعددة المسئولة عن خلق الطاقة الضرورية للتقلص، وشبكة كثيفة من الأنابيب داخل الخلية تسمى الشبكة الهيولية الغمدية sarcoplasmic reticulum التي تقوم بوظيفة مخزن داخل خلوي رئيسي للكالسيوم، والليفات العضلية myofibrils التي تشكل العناصر التقلصية في الخلية. ويكون كل ليف عضلي مصنوعاً من وحدات متكررة تسمى القسيمات العضلية sarcomeres، والتي تتشكل بدورها من تراكب لييفات الأكتين الرقيقة والميوزين السميكة وبروتيناتها المنظمة وهي التروبونين والتروبومايسين (الشكل 3-1).

## التشريح العياني:

يتألف القلب من أربع حجرات هما الأذينتين والبطينين، والتي تشكل مضختان منفصلتان مرتبة إلى جانب بعضها ووفق تسلسل (الشكل 3-2). تشكل الأذينتان حجرتين ذات سعة منخفضة الضغط، وتقوم كل منهما بوظيفة خزن الدم خلال التقلص البطيني (الانقباض systole) ومن ثم ملء البطينين بالدم خلال الاسترخاء البطيني (الانبساط diastole). تنفصل الأذينتان عن بعضها بغشاء رقيق بين الأذينتين. أما البطينان فيشكلان حجرتين عاليتي الضغط مسئولتين عن ضخ الدم نحو الرئتين ونحو النسج المحيطية. وحيث أن الضغط الناجم ضمن البطين الأيسر يكون أعلى من الضغط الناجم ضمن البطين الأيمن، لذلك يكون النسيج العضلي القلبي في البطين الأيسر أكثر سماكة من الأيمن. ينفصل البطينان عن بعضهم بغشاء بين البطينين، والذي يكون ذو بنية غشائية في قسمه العلوي وبنية عضلية سميكة في قسمه المتوسط والسفلي.

تنفصل الأذينات والبطينات عن بعضها بواسطة دسامات أذينية بطينية atriaoventricular valves (AV). ويكون الدسام التاجي mitral دساماً ثنائي الوريقة يفصل بين الأذينة اليسرى والبطين الأيسر. أما الدسام مثلث الشرف tricuspid فهو دسام ثلاثي الوريقة ويفصل بين الأذينة اليمنى والبطين الأيمن. وتكون الوجوه البطينية لهذه الدسامات ملتصقة بواسطة حبال قوية (الحبال الوترية chordea tendineac) إلى العضلات الحليمية ضمن البطين المناسب. وتعتبر هذه العضلات الحليمية امتدادات للنسيج العضلي القلبي الطبيعي تبرز إلى داخل جوف البطين وتعتبر هامة جداً في تأمين الإغلاق التام للدسام. تفصل الدسامات نصف الهلالية semilunar البطينات عن الحجرات الشريانية الموافقة، حيث يقوم الدسام الأبهري aortic بفصل البطين الأيسر عن الأبهر، ويقوم الدسام الرئوي pulmonary بفصل البطين الأيمن عن الشريان الرئوي. هذه الدسامات لا تملك حبالاً، بل هي دسامات ليفية تتوافق حوافها بشكل متلاصق، بحيث تسمح بالإغلاق الكافي للدسام. يحاط كل من هذه الدسامات الأربع بحلقة ليفية (أو طوق annulus) تشكل جزءاً من الدعم البنيوي للقلب. عندما تنفتح هذه الدسامات تسمح بالجريان الحر للدم عبرها وإلى الوعاء أو الحجرة المجاورة. أما عندما تنغلق فإنها تمنع بشكل فعال من عودة الدم إلى الحجرة السابقة.

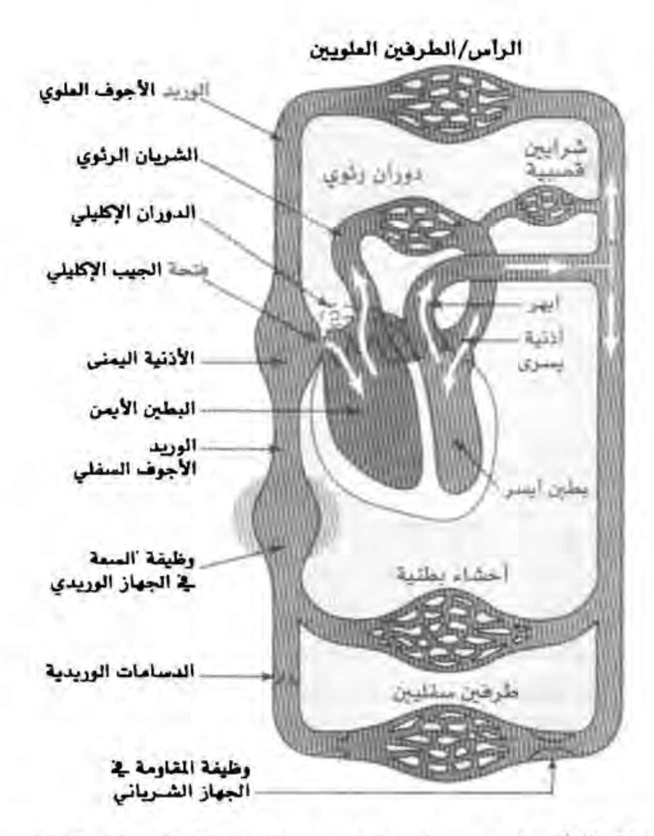
يحاط القلب بالتامور pericardium وهو غشاء رقيق ثنائي الطبقة. يكون التامور الحشوي visceral ملتصقاً بالقلب و يشكل سطحه الخارجي epicardium. وينفصل هذا التامور الحشوي عن التامور الجداري parietal بجوف التامور، الذي يحتوي في الحالة الطبيعية على أقل من 50 مل من السائل. يلتصق التامور الجداري مع عظم القص والعمود الفقري والحجاب بحيث يساهم في ثبات القلب ضمن الصدر. يساهم السائل التاموري الطبيعي في تزليق سطوح التماس و في التقليل من تماس السطوح النسيجية المباشر خلال التقلص القلبي. بالإضافة إلى ذلك، يتواسط التامور تداخلات داخل بطينية خلال الدورة القلبية.




**الشكل 3-1**: A. قسيم عضلي كما يبدو تحت المجهر الالكتروني. B. مخطط لوضع و تداخل الأكتين و الميوزين (راجع النص).

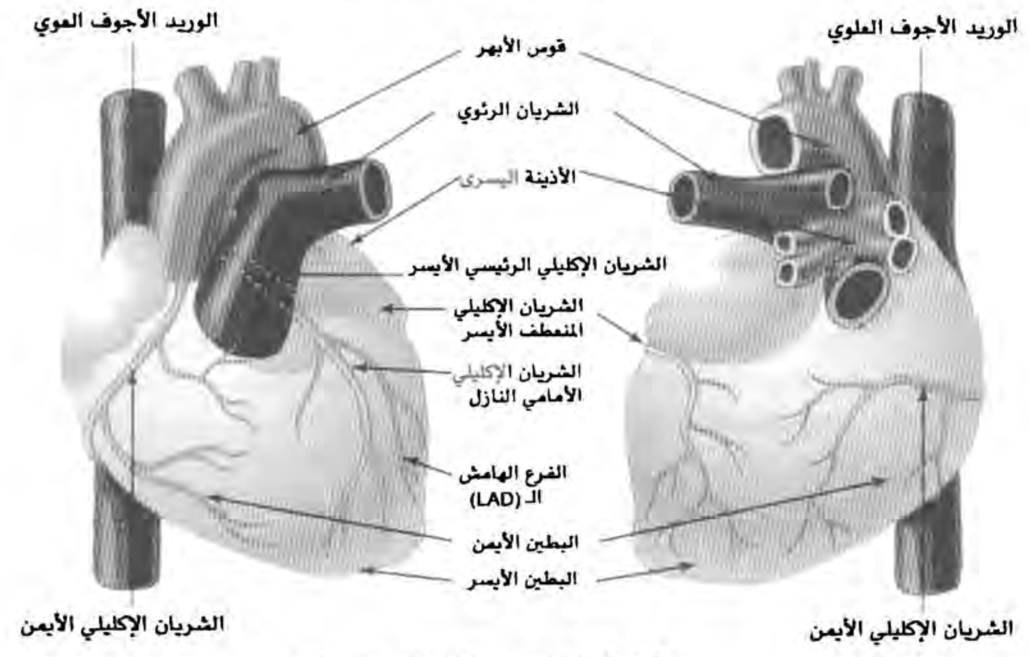
## السبيل الدوراني:

ينزح الدم غير المؤكسج deoxygenated من الأنسجة المحيطية ويدخل الأذينة اليمنى عبر الوريد الأجوف vana cava العلوي والسفلي (انظر الشكل 3-2). كما يدخل الدم الذي ينزح من القلب نفسه إلى الأذينة اليمنى عبر الجيب الإكليلي. يختلط هذا الدم ضمن الأذينة اليمنى خلال الانقباض البطيني و من ثم يدخل البطين الأيمن عبر الدسام مثلث الشرف خلال الانبساط البطيني. وعندما يتقلص البطين الأيمن، يقذف الدم عبر الدسام الرئوي وضمن الشريان الرئوي الرئيسي، والذي يتفرع بعد ذلك إلى الشريان الرئوي الأيمن و الأيسر عند دخول كل منهم إلى الرئة الموافقة. وبعد العديد من التفرعات، يدخل الدم ضمن الشعريات الرئوية حيث يتم تبديل غاز ثاني أكسيد الكربون مع غاز الأكسجين عبر الحاجز الشعري السنخي alveolar-capillary membrane. ثم يتم نزح الدم المؤكسج من الرئتين عبر الأوردة الرئوية الأربعة والتي تفرغ في الأذينة اليسرى. خلال الانبساط البطيني، يمر الدم عبر الدسام التاجي ليصل إلى البطين الأيسر. ومع الانقباض البطيني يتم قذف الدم عبر الدسام الأبهري إلى داخل الأبهر و من ثم يتم تسليمه إلى الأعضاء المتعددة، حيث يتم تبادل الأكسجين و المواد المغذية مع ثاني أكسيد الكربون و فضلات الاستقلاب.




**الشكل 3-2**: منظر ترسيمي للجهاز الدوراني الجهازي والرئوي. يكون الجهاز الدموي الوريدي حاوياً على المقدار الأكبر من الدم في أي وقت ويكون قابلاً للتمدد بشكل كبير، مما يؤدي إلى استيعاب مجال واسع من الحجوم الدموية (سعة عالية). يتألف الجهاز الشرياني من الأبهر والشرايين والشرينات. وتشكل الشرينات شرايين عضلية صغيرة تقوم بتنظيم الضغط الدموي عبر تغيير المقوية (المقاومة).

يتلقى القلب نفسه الدم عبر الشرايين الإكليلية coronary الأيمن والأيسر (الشكل 3-3). وهي الفروع الشريانية الأولى من الأبهر والتي تنشأ بشكل تبارزات من سقف الأبهر تسمى جيوب فالسالفا valsalva sinuses. ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر الرئيسي من جيب فالسالفا الأيسر ويكون وعاءً قصيراً يتفرع إلى الشريان الأمامي النازل الأيسر (LAD) left anterior descending والشريان المنعطف الأيسر left circumflex ( LCs). يسير الـ LAD على سطح القلب في الثلم بين البطينين الأمامي anterior interventricular groove نحو قمة القلب. ويقوم بتروية القسم الأمامي والأمامي الجانبي من البطين الأيسر عبر فروع هامشية. كما يروي الثلثين الأماميين للحاجز بين البطينين عبر فروعه الحاجزية. أما LCs فيسير خلفياً في الثلم الأذيني البطيني الأيسر (بين البطين الأيسر والأذينة اليسرى) ويقوم بتروية الوجه الجانبي للبطين الأيسر عبر فروع هامشية. كما يعطي فروعاً للأذينة اليسرى. ينشأ الشريان الإكليلي RCA الأيمن من جيب فالسالفا الأيمن ويسير للأسفل ضمن الثلم الأذيني البطيني الأيمن إلى النقطة حيث يلتقي الثلم الأذيني البطيني الأيمن والأيسر والثلم بين البطينين السفلي. أي قوس crux القلب. يعطي RCA فروعاً أذينية إلى الأذينة اليمنى وفروع هامشية حادة إلى البطين الأيمن. تختلف التروية الدموية للأقسام الحجابية والخلفية من البطين الأيسر. ففي 85٪ من الأشخاص، يتفرع RCA عند قوس القلب إلى الشريان الإكليلي النازل الخلفي PDA الذي يسير ضمن




**الشكل 3-3**: الشرايين الإكليلية الرئيسية وفروعها.

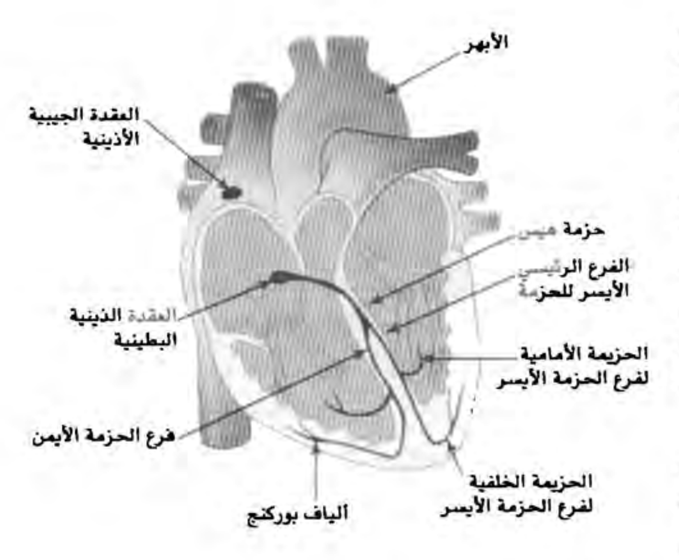
الثلم بين البطينين السفلي ويقوم بتروية جدار القسم السفلي للبطين الأيسر والثلث السفلي من الحاجز بين البطينين. والفروع البطينية اليسرى الخلفية (PLV) التي تروي القسم الخلفي من البطين الأيسر. ويسمى هذا النمط من التروية *بالدوران ذو السيطرة اليمنى right dominant circulation*. وفي 10٪ من الأشخاص، ينتهي RCA قبل أن يصل إلى قوس القلب ويقوم LCx بتروية الـ PLV و PDA. ويدعى هذا النمط *بالدوران ذو السيطرة اليسرى left dominant circulation*. وفي البقية المتبقية من الأشخاص. يقوم الـ RCV بتروية PDA ويقوم LCx بتروية PLV، ويدعى ذلك النمط *بالدوران ذو السيطرة الثنائية codominant circulation*. قد تنشأ التروية الدموية للعقدة الجيبية الأذينية من RCA (60٪ من الحالات) أو من LCx (40 ٪ من الحالات)، في حين يقوم الشريان المسيطر بتروية العقدة الأذينية البطينية AV.

هنالك أقنية وعائية صغيرة تسمى التفاغرات collaterals تصل بين الشرايين الإكليلية الطبيعية. وتكون هذه الأقنية غير وظيفية في العضلة القلبية الطبيعية بسبب عدم وجود ممال ضغطي عبرها. لكن، في حالة التضيق الشديد أو الانسداد الكامل لشريان إكليلي، ينخفض الضغط في الوعاء بعد مكان التضيق ويتطور ممال الجهاز الوعائي التفاغري. مما يؤدي إلى جريان الدم عبر هذه الأوعية التفاغرية. يتعلق تطور هذه التفاغرات بشكل رئيسي بشدة التضيق الإكليلي وقد تتحرض بحالات نقص التروية ونقص الأكسجة والعديد من عوامل النمو. ومع مرور الوقت، قد تصل هذه الأوعية إلى قطر لمعي يبلغ حوالي 1 مم ولا يصبح بالإمكان تمييزها عن الشرايين الإكليلية الطبيعية ذات الحجم المشابه.

تحدث الغالبية العظمى من النزح الوريدي للقلب عبر الجيب الإكليلي، الذي يسير ضمن الثلم الأذيني البطيني ويفرغ ضمن الأذينة اليمنى. وينزح مقدار قليل من الدم من الجانب الأيمن من القلب مباشرة ضمن الأذينة اليمنى عبر أوردة thebesian وأوردة عضلية قلبية صغيرة.

## الجهاز الناقل:

تبدأ النبضة الكهربائية التي تسبب بدء حدوث التقلص القلبي ضمن العقدة الجيبية الأذينية sinoartial (SA). وهي تجمّع للعديد من خلايا ناظمة خطى متخصصة و يبلغ طولها 1-2 سم وتتوضع عالياً ضمن الأذينة اليمنى بين الوريد الأجوف العلوي والزائدة الأذينية اليمنى (الشكل 3-4). ثم تنتشر هذه النبضة ضمن النسيج الأذيني عبر سبل بين عقيدية مميزة لتصل في النهاية إلى العقدة الأذينية البطينية AV. وتتألف هذه البنية من شبكة من الخلايا تتوضع على الوجه السفلي للأذينة اليمنى بين الجيب الإكليلي والوريقة الحاجزية للدسام مثلث الشرف.




**الشكل 3-4**: مظهر يمثل الناقلية القلبية.

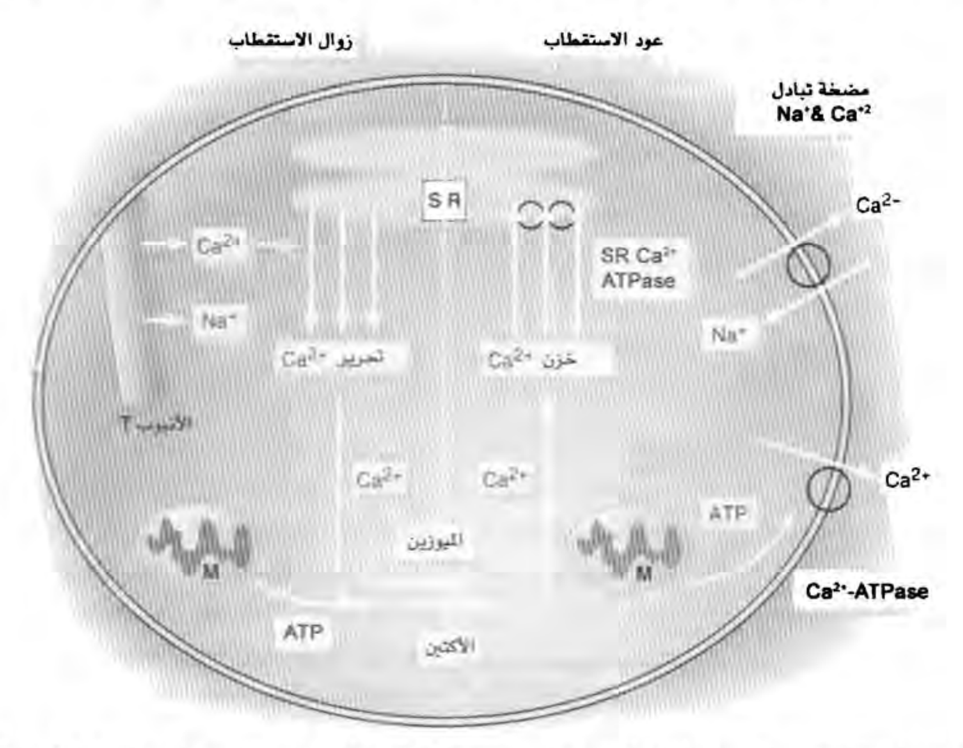
تؤمن العقدة الأذينية البطينية الناقلية الكهربائية بين الأذينات والبطينات فقط. وبعد أن تدخل النبضة الكهربائية إلى العقدة الأذينية البطينية، يتباطأ النقل بشكل مؤقت ومن ثم يتقدم إلى البطينات عبر ما يسمى جهاز هيس-بوركينج. تمتد حزمة هيس من العقدة الأذينية البطينية إلى الأسفل على الحاجز الغشائي بين البطينين نحو الحاجز العضلي، حيث تنقسم إلى فرع حزمة أيمن وأيسر. يشكل فرع الحزمة الأيمن بنية متميزة ويمتد على طول الحاجز بين البطينين ويدخل الحزمة الوسيطة أثناء سيره نحو العضلة الحليمية الأمامية الجانبية للبطين الأيمن. في حين أن الفرع الأيسر يكون أقل تميزاً ويتألف من مجموعة مرتبة من الألياف التي تنتظم ضمن حزمة أمامية (تتقدم للأمام نحو العضلة الحليمية الأمامية الجانبية للبطين الأيسر) وحزمة خلفية (تمتد للخلف ضمن الحاجز نحو العضلة الحليمية الخلفية الأنسية). تنتهي جميع فروع الحزمة اليمنى و اليسرى ضمن خلايا بوركينج، والتي هي خلايا كبيرة ذات اتصالات داخل خلوية متطورة تسمح بالتوزيع السريع للنبضات الكهربائية. تقوم هذه الخلايا مباشرة بتحريض الخلايا العضلية.

## التعصيب:

تعتبر العضلة القلبية الطبيعية غنية بالتعصيب عبر الجهاز العصبي الذاتي. وتتوضع النهايات العصبية الودية sympathetic عبر كامل الأذينات و البطينات، حيث تؤدي زيادة الفعالية الودية إلى زيادة قوة التقلص العضلي. يقوم الجهاز العصبي نظير الودي parasympathetic بتعصيب الأذينات عبر العصب المبهم لكنه يظهر القليل من التبارزات نحو البطينات. يتم تعصيب العقدة SA و العقدة AV بشكل غزير بكل من العصبونات الودية و نظيرة الودية، مما يسمح بالتنظيم العصبي لمعدل ضربات القلب. تؤدي الزيادة في المقوية الودية إلى زيادة معدل ضربات القلب و تقاصر زمن النقل عبر العقدة AV. في حين أن الزيادة في المقوية نظيرة الودية تؤدي إلى تناقص معدل ضربات القلب و إبطاء زمن النقل عبر العقدة AV.

## فيزيولوجية التقلص:

يبدأ تقلص الخلايا العضلية مع نزع الاستقطاب الكهربائي للغمد الليفي العضلي، مما يؤدي إلى تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية عبر أقنية في الأنابيبT (الشكل 3-5). هذا الطور البدئي من دخول الكالسيوم يحرض التحرير السريع لمقادير عالية من الكالسيوم من الشبكة الهيولية الغمدية إلى داخل العصارة الخلوية. بعد ذلك يرتبط الكالسيوم مع الوحدة الفرعية للتروبونين الرابط للكالسيوم (التروبونين C) على شرائط الأكتين ضمن القسيم العضلي، مؤدياً إلى تبدل تكيفي في معقد التروبونين-التروبوميوزين. يؤدي هذا التبدل إلى تسهيل التداخل بين الأكتين والميوزين الأمر الذي يؤدي إلى حدوث التقلص. ومع مرور موجة زوال الاستقطاب، ينعزل الكالسيوم بشكل سريع وفعال ضمن الشبكة الهيولية الغمدية، حيث يتم خزنه ضمن العديد من البروتينات




**الشكل 3-5**: الاعتماد على الكالسيوم في تقلص العضلة القلبية. يؤدي نزع استقطاب الخلية العضلية إلى تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية عبر أقنية في الأنابيبT. وهذا الطور البدئي من دخول الكالسيوم يحرض تحرير مقادير عالية من الكالسيوم من الشبكة الهيولية الغمدية (SR). بعد ذلك يرتبط الكالسيوم مع معقد التروبونين-تروبوميوزين على شرائط الأكتين. مؤدياً إلى تبدل تكيفي يسهل التفاعل الترابطي بين الأكتين والميوزين. وبوجود الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP يزال ارتباط الأكتين ميوزين بشكل دوري مع انزلاق للألياف السميكة والرقيقة فوق بعضها البعض. الأمر الذي يؤدي إلى حدوث التقلص. خلال إعادة الاستقطاب. يتم ضخ الكالسيوم بشكل فعال خارج العصارة الخلوية وتنعزل ضمن الـ SR. M = المتقدرات.

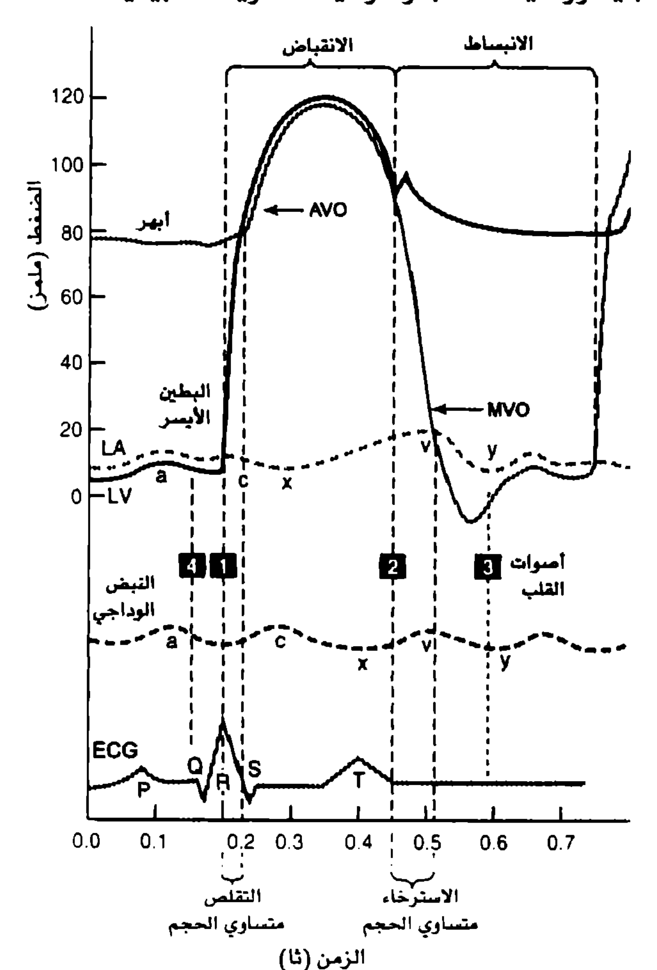
(مثل calsequestrin) بانتظار حدوث الموجة التالية من نزع الاستقطاب. يتم إقصاء الكالسيوم أيضاً من العصارة الخلوية عبر مضخات الكالسيوم المتعددة في الغمد الليفي العضلي. ويمكن أن يتم تنظيم قوة تقلص الخلية العضلية حسب مقدار الكالسيوم الحر المتحرر إلى داخل الخلية من الشبكة الهيولية الغمدية، حيث أن تحرير المزيد من الكالسيوم يسمح بتراكب أكبر بين الأكتين والميوزين، مما يؤدي إلى تقلص أقوى.

تشتق الطاقة الضرورية لتقلص الخلية العضلية من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، والذي ينجم عن عملية الفسفرة التأكسدية للأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP ضمن المتقدرات الغزيرة في الخلية. ويعتبر الـ ATP ضرورياً من أجل تدفق الكالسيوم للداخل ومن أجل إنتاج القوة عبر تراكب الأكتين-الميوزين. وخلال التقلص يسمح الـATP بإزالة ارتباط الميوزين عن الأكتين، وبالتالي يسمح بانزلاق الألياف السميكة بعيداً عن الألياف الرقيقة مع تقاصر القسيم. وفي الحالات الطبيعية، تعتبر الحموض الدسمة هي المصدر المفضل للطاقة، إلا أن الغلوكوز قد يستخدم أيضاً كركيزة substrate. ويجب أن يتم تسليم هذه الركائز إلى القلب عبر التيار الدموي لأن هنالك القليل من مخازن الطاقة ضمن القلب نفسه. إن الاستقلاب في العضلة القلبية هو استقلاب هوائي، وبالتالي يحتاج إلى مصدر مستمر للأكسجين. وضمن الظروف اللاهوائية، يمكن اللجوء إلى انحلال الغلوكوز واللاكتات كمصدر لـ ATP، حتى لو كانت بمقادير غير كافية للمحافظة على القلب العامل.

## فيزيولوجية الدوران والدورة القلبية:

تتألف الدورة القلبية من سلسلة متعاقبة من الحوادث التقلصية والصمامية والتي تفتح وتنغلق فيها الدسامات استجابة لممالات الضغط بين الحجرات القلبية المختلفة (الشكل 3-6). ويمكن تقسيم هذه الدورة إلى الانقباض (فترة التقلص البطيني) والانبساط (فترة الاسترخاء البطيني). مع بدء التقلص البطيني، يزداد الضغط في البطينات ويتجاوز الضغط في الأذينات، في الوقت التي تنغلق فيه الدسامات الأذينية البطينية. يستمر الضغط داخل البطينات بالارتفاع، ولا يترافق كمرحلة أولى مع تبدل في الحجم البطيني (تقلص متساوي الحجم isovolumic contraction)، حتى المرحلة التي يتجاوز فيها هذا الضغط داخل البطينات الضغط ضمن الأبهر والشريان الرئوي، حيث تنفتح عندها الدسامات نصف الهلالية ويحدث القذف البطيني للدم. مع بدء الاسترخاء البطيني، ينخفض الضغط داخل البطينات حتى يصبح الضغط داخل الشرايين أعلى من الضغط داخل البطينات، وتنغلق الدسامات نصف الهلالية. يستمر الاسترخاء البطيني، ولا يترافق كمرحلة أولى مع تبدل في الحجم البطيني (استرخاء متساوي الحجم isovolumic relaxation). وعندما يصبح الضغط داخل البطينات أقل من الضغط داخل الأذينات، تنفتح الدسامات الأذينية البطينية ويحدث طور سريع من الامتلاء البطيني حيث تقوم الأذينات بإفراغ محتواها من الدم ضمن البطينات. مع نهاية الانبساط، يؤدي التقلص الأذيني الفعال إلى تسارع امتلاء البطينات. ويعتبر هذا التسارع هاماً بشكل خاص لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية ويكون غائباً لدى مرضى الرجفان الأذيني atrial fibrillation.

بغياب الآفة الدسامية، لا يكون هنالك إعاقة لجريان الدم من البطينات إلى السرير الشرياني ويرتفع الضغط الشرياني




**الشكل 3-6:** تواقت لتخطيط القلب الكهربائي ECG وتتبع الضغط ضمن الأذينة اليسرى (LA) والبطين الأيسر (LV) والأبهر والضغط الوريدي الوداجي خلال الدورة القلبية. وللتبسيط، تم إغفال الضغوط في القلب الأيمن. إن الضغط الأذيني الأيمن الطبيعي يوازي تقريباً الضغط في الأذينة اليسرى. والضغط في البطين الأيمن والشريان الرئوي يقترب من مثيلاته في الجانب الأيسر، مع تناقص السعة فقط. إن انغلاق الدسام التاجي والأبهري في الحالة الطبيعية يسبق انغلاق الدسام مثلث الشرف والرئوي، في حين أن الانفتاح الدسامي يعكس هذا الترتيب. ويتخلف النبض الوريدي الوداجي خلف النبض الأذيني الأيمن.

خلال سير دورة قلبية. لاحظ أن الحوادث الكهربائية ECG تبدأ وبالتالي تسبق الحوادث الميكانيكية (الضغوط) وأن هذه الأخيرة تسبق الحوادث الإصغائية (أصوات القلب) التي تنتجها هي نفسها. بعد وقت قصير من الموجة P، تتقلص الأذينة لتنتج الموجة a، وقد يتبع صوت قلبي رابع هذه الأخيرة. يؤدي المركب QRS إلى بدء الانقباض البطيني. يتبعه بوقت قصير تقلص البطين الأيسر وارتفاع سريع لضغط LV. وفوراً تقريباً يتجاوز ضغط LV الضغط في الـ LA، وينغلق الدسام التاجي ويحدث الصوت القلبي الأول. بعد فترة قصيرة من التقلص متساوي الحجم، يتجاوز ضغط LV الضغط في الأبهر وينفتح الدسام الأبهري (AVO). وعندما ينخفض الضغط داخل البطيني ثانية تحت مستوى الضغط الأبهري، ينغلق الدسام الأبهري لينتج الصوت القلبي الثاني وينهي القذف البطيني. ينخفض ضغط الـ LV خلال فترة من الاسترخاء متساوي الحجم حتى يصبح أقل من ضغط LA وينفتح الدسام التاجي (MVO). تبدأ فترة من الامتلاء البطيني السريع، وقد نسمع خلالها الصوت القلبي الثالث. راجع النص من أجل مناقشة النبض الوريدي الوداجي.

**الجدول 3-1: القيم الطبيعية للمشعرات الحركية الدموية الشائعة**

| | |
|---|---|
| معدل ضربات القلب | 60-100 ضربة /د |
| **الضغوط:** | |
| الوريدي المركزي | أقل أو يساوي 9 ملمز |
| الأذينة اليمنى | أقل أو يساوي 9 ملمز |
| البطين الأيمن | |
| انقباضي | 15-30 ملمز |
| نهاية الانبساط | أقل أو يساوي 9 ملمز |
| الشريان الرئوي: | |
| انقباضي | 15-30 ملمز |
| انبساطي | 3-12 ملمز |
| الرئوي الشعري الاسفيني | أقل أو يساوي 12 ملمز |
| الأذينة اليسرى | أقل أو يساوي 12 ملمز |
| البطين الأيسر | |
| انقباضي | 100-140 ملمز |
| نهاية الانبساط | 3-12 ملمز |
| الأبهر | |
| انقباضي | 100-140 ملمز |
| انبساطي | 60-90 ملمز |
| **المقاومة:** | |
| الوعائية الجهازية ( SVR) | 800-1500 داين/ثا/سم-5 |
| الوعائية الرئوية (PVR) | 30-120 داين/ثا/سم-5 |
| النتاج القلبي | 4-6 ل/د |
| المشعر القلبي | 2.5-4 ل/د/د |

الانقباضي بشكل حاد ليصل إلى قمة. وخلال الانبساط، يتناقص الضغط الشرياني تدريجياً مع جريان الدم بعيداً وحدوث التراجع المرن للشرايين. تتقابل هذه الاستجابة مع الاستجابة الضغطية في البطينات خلال الانبساط، والتي يزداد فيها الضغط تدريجياً مع دخول الدم من الأذينات إلى البطينات. يمكن قياس الضغط الأذيني مباشرة في الأذينة اليمنى. في حين أن الضغط الأذيني الأيسر غالباً ما يتم الحصول عليه بشكل غير مباشر عبر إغلاق فرع صغير للشريان الرئوي وقياس الضغط بعده (ما يسمى الضغط الإسفيني wedgeالشعري الرئوي). يظهر تتبع للضغط الأذيني في الشكل 3-6، وهو يتألف من عدة موجات. تعكس الموجة a التقلص الأذيني. ومع استرخاء الأذينة بعد ذلك، ينخفض الضغط الأذيني وتلاحظ الموجة x النازلة على تتبع الضغط. يتم مقاطعة الموجة x النازلة بموجة c صغيرة، والتي تنشأ مع بروز الدسامات الأذينية البطينية نحو الأذينة خلال الانقباض البطيني. و مع امتلاء الأذينة من العود الوريدي، تشاهد الموجة v، و تظهر بعدها الموجة y النازلة عندما تنفتح الدسامات الأذينية البطينية و ينفرغ الدم من الأذينات داخل البطينات. وتظهر المجالات الطبيعية للضغوط في حجرات القلب المختلفة ضمن الجدول 3-1.

## الأداء القلبي:

يشار إلى مقدار الدم الذي يقذفه القلب كل دقيقة بالنتاج القلبي cardiac output (CO) وهو نتاج ضرب حجم الضربة stroke volume (SV = مقدار الدم المقذوف في كل انقباض بطيني) مع معدل القلب heart rate (HR):

$$CO \quad SV \times HR$$

و يتم الحصول على المشعر القلبي عبر تقسيم CO على مساحة سطح الجسم. ويقاس بوحدة ل/د/سم3 وهو طريقة لتعديل الـ CO إلى حجم الجسم. يبلغ الـ CO الطبيعي أثناء الراحة 4-6 ل/د. إلا أن هذه القيمة قد تزداد 4-6 أضعاف في حالات الجهد العنيف وكنتيجة للزيادة في HR (زمنية الانحياز chronotropic) وSV (عضلية الانحياز inotropic).

يعتبر الـ SV قياساً للوظيفة الميكانيكية للقلب، ويتأثر بالحمل القبلي preload والحمل البعدي afterload والتقلصية contractility (الجدول 3-2). يشير الحمل القبلي إلى حجم الدم في البطين في نهاية الانبساط ويكون انعكاساً للعود الوريدي بشكل أساسي. وضمن حدود، يؤدي تزايد الحمل القبلي إلى تمطط البطين وجعل تقلصه أكثر قوة وسرعة، وتعرف هذه الظاهرة باسم علاقة فرانك-ستارلينغ. وبما أنه ليس من السهل قياس الحجم البطيني، غالباً ما يتم استخدام ضغط الامتلاء البطيني (الضغط البطيني بنهاية الانبساط، أو الضغط الأذيني، أو الضغط الإسفيني الشعري الرئوي) كقياس بديل للحمل القبلي.

يعرف الحمل البعدي بأنه القوة التي يحدث التقلص البطيني ضدها من أجل قذف الدم. وغالباً ما يتم استخدام الضغط الشرياني كقياس عملي للحمل البعدي. رغم أنه في الواقع يتم تحديد الحمل البعدي بالضغط داخل البطين وحجم جوف البطين وسماكة جدران البطين (قانون لابلاس). وبالتالي، يزداد الحمل البعدي في سياق ارتفاع الضغط الشرياني أو تضيق الدسام الأبهري لكنه قد يزداد بنفس النسبة في سياق التوسع البطيني أو فرط ضخامة البطين.

من الصعب تعريف التقلصية، أو الانحياز العضلي، لكنها تعكس قوة التقلص البطيني المستقلة عن حالات التحميل. على سبيل المثال، يؤدي ازدياد التقلصية إلى تقلص بطيني أقوى حتى عند بقاء الحمل القبلي والبعدي ثابتين. قد تتبدل التقلصية في بعض الحالات الطبيعية بتأثير التحريض المباشر من الأعصاب الأدرينرجية في العضلة القلبية وكذلك بتأثير الكاتيكولامينات الجائلة في الدوران التي تتحرر من الغدد الكظرية. هنالك العديد من الأدوية التي تملك تأثيرات عضلية الانحياز إيجابية هامة يمكن استخدامها سريرياً بما فيها الديجوكسين والأمينات المقلدة للودي (الأدرينالين والنور أدرينالين والدوبامين). توجد أدوية أخرى (مثل حاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم) ذات تأثيرات عضلية الانحياز سلبية يمكن أن تؤدي إلى تناقص قوة التقلص البطيني.

غالباً ما يتم التحديد الكمي للوظيفة الانقباضية البطينية الكلية عبر ما يسمى الجزء المقذوف ejection fraction، وهو نسبة SV إلى الحجم بنهاية الانبساط، والذي هو الجزء من الدم التي تقذفه البطينات في كل تقلص بطيني. يقارب المقدار الطبيعي للجزء المقذوف من 60%. ويمكن حسابه بطرق جارحة (تصوير البطينات الظليل) أو طرق غير جارحة (تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو تصوير البطينات بالنظائر المشعة).

من الواضح أن التقلص الانقباضي يشكل جزءاً هاماً من الوظيفة البطينية، إلا أن الاسترخاء البطيني (lusitropy) يلعب أيضاً دوراً هاماً في الأداء القلبي الكامل. إن ضعف الاسترخاء (سوء الوظيفة الانبساطية)، الذي يحدث في فرط نمو البطين أو نقص التروية.

**الجدول 3-2: العوامل المؤثرة على الأداء القلبي**

| | | |
|---|---|---|
| **الحمل القبلي (الحجم الانبساطي البطيني الأيسر)** | حجم الدم الكلي<br>المقوية الوريدية (المقوية الودية)<br>وضعية الجسم<br>الضغط داخل الصدر وداخل التامور<br>التقلص الأذيني<br>الوظيفة الضاخة للعضلات الهيكلية | |
| **الحمل البعدي (الممانعة التي يجب أن يقوم البطين الأيسر بضخ الدم أمامها)** | المقاومة الوعائية المحيطية<br>الحجم البطيني الأيسر (الحمل القبلي، التوتر الجداري)<br>الصفات الفيزيائية للشجرة الشريانية (مرونة الأوعية أو وجود انسداد أمام الجريان) | |
| **التقلصية (الأداء القلبي المستقل عن الحمل القبلي أو البعدي)** | النبضات العصبية الودية<br>الكاتيكول أمينات الجائلة في الدوران<br>الديجتالات، الكالسيوم، العوامل عضلية الانحياز الأخرى)<br>زيادة معدل القلب أو التراكم بعد التقلص الزائد | زيادة التقلصية |
| | القمه، الحماض<br>الضعف الدوائي<br>فقدان العضلية القلبية<br>الضعف الداخلي | تناقص التقلصية |
| **معدل القلب** | الجهاز العصبي الذاتي<br>الحرارة، معدل الاستقلاب | |

يؤدي إلى بطين قاسي غير مطاوع، مما يؤدي إلى ضعف الامتلاء البطيني وزيادة الضغط البطيني لأي حجم انبساطي معطى.

## فيزيولوجية الدوران الإكليلي:

يعتبر القلب عضواً هوائياً يحتاج إلى تزويد دائم وثابت بالأوكسجين للحفاظ على وظيفة طبيعية. وفي الحالات الطبيعية، يكون مقدار الأكسجين الذين يتم تزويده للقلب مطابقاً بشكل كبير لمقدار الأكسجين الذي يحتاجه القلب (استهلاك العضلة القلبية للأكسجين Mvo2). وتتألف المحددات الرئيسية لـ Mvo2 من معدل القلب والتقلصية وشدة الجدار. وتكون شدة الجدار (التي تتحدد بقانون لابلاس) مرتبطة مباشرة بالضغط الانقباضي وحجم القلب:

**شدة الجدار = (الضغط × نصف القطر) / (2 × سماكة الجدار)**

وبالتالي، يتماشى Mvo2 مع التبدلات في معدل القلب والضغط الشرياني والتقلصية و حجم القلب. وبشكل عام، يزداد تسليم الأكسجين لأي عضو إما بزيادة جريان الدم إليه أو بزيادة استخراج الأكسجين من الدم. ومن الناحية العملية، يكون استخلاص الأكسجين في القلب في حده الأقصى أثناء الراحة، و بالتالي فإن الزيادة في Mvo2يجب أن تقابل بزيادة في الجريان الدموي الإكليلي.

وبسبب انضغاط الأوعية الدموية داخل العضلة القلبية أثناء الانقباض، تحدث الغالبية العظمى من الدوران الإكليلي خلال الانبساط. لذلك، يعتبر الضغط الانبساطي هو الضغط الأساسي الذي يدير الدوران الإكليلي. وهنالك تطبيق هام لهذه الحقيقة وهي أن تسرع القلب tachycardia (الذي يؤدي بشكل أساسي إلى تقاصر مدة الانبساط) يؤدي إلى تناقص وقت الدوران الإكليلي، الذي يحدث رغم الزيادة في الـ Mvo2 المرافقة لزيادة معدل القلب. ويملك الضغط الانقباضي تأثيراً منخفضاً على جريان الدم الإكليلي ما عدا في الحالات التي تؤدي فيها التبدلات الشديدة في الضغط الشرياني إلى تبدلات في الـ Mvo2.

يحدث تنظيم الجريان الدموي الإكليلي بشكل رئيسي عبر تبدلات في المقاومة الوعائية الإكليلية، حيث أنه استجابة لتبدل في الـMvo2. يمكن للشرايين الإكليلية أن تتمدد أو تتقلص لتسمح بحدوث التبدلات المناسبة في الجريان الإكليلي. بالإضافة إلى ذلك، وضمن مجال ضغوط الإرواء الإكليلي بين 60-130 ملمز. يبقى الجريان الدموي الإكليلي ثابتاً بواسطة عملية التنظيم الذاتي للشرايين الإكليلية. يحدث هذا التنظيم للمقاومة الشريانية عند مستوى الشرينات وتتوسطه عدة عوامل. وحيث أن الـ ATP يستقلب خلال تزايد الفعالية العضلية القلبية. يتحرر الأدينوزين ويقوم بدور موسع وعائي فعال. كما يحدث نقص في توتر الأكسجين وزيادة ثاني أكسيد الكربون (بالإضافة إلى الحماض وفرط بوتاسيوم الدم) خلال زيادة الاستقلاب العضلي القلبي وقد تتوسط حدوث توسع وعائي إكليلي.

تتعصب الشرايين الإكليلية بالجهاز العصبي الذاتي، ويؤدي تفعيل العصبونات الودية أو نظيرة الودية إلى تبديل جريان الدم الإكليلي عبر تبديلات مؤثرة في المقوية الوعائية. يمر التعصيب نظير الودي عبر العصب المبهم ويؤدي إلى توسع وعائي عبر الناقل العصبي الأستيل كولين. في حين تستخدم العصبونات نظيرة الودية النور أدرينالين كناقل عصبي وتبدي تأثيرات معاكسة على الجهاز الوعائي الإكليلي. يؤدي تحريض مستقبلات ألفا إلى تقبض وعائي في حين أن تحريض مستقبلات بيتا يسبب توسعاً وعائياً.

إن قدرة الجهاز الوعائي الإكليلي على توسط تبدلات في الجريان الدموي عبر تبدلات في المقوية الوعائية تعتمد بشكل رئيسي على بطانة سليمة طبيعية وظيفياً. تؤدي البطانة إلى إنتاج العديد من العوامل الفعالة الموسعة وعائياً، بما فيها عامل الاسترخاء المشتق بطانياً (EDRF) والبروستاسيكلين. وعادة ما يكون الـ EDRF هو أكسيد النتريك أو مركباً حاوياً على أكسيد النتريك ويتحرر من البطانة استجابة لتأثير الأستيل كولين والترومبين والـ ADP والسيروتونين والبراديكينين وتراص الصفيحات وزيادة الشدة. وهذا المحرض الأخير يكون مسئولاً عن توسع الشرايين الإكليلية استجابة لزيادة جريان الدم في سياق زيادة الـ Mvo2 (أو ما يسمى التوسع الوعائي المعتمد على الجريان).

يتم أيضاً إفراز عوامل مقبضة وعائياً من البطانة ويعتبر الإندوتيلين أكثرها وضوحاً، وقد تلعب دوراً في تنظيم المقوية الوعائية. وقد يكون التوازن بين هذه العوامل المقبضة وعائياً والموسعة وعائياً هاماً في حالات مثل التشنج الوعائي الإكليلي. وبعيداً عن التأثير على المقوية الوعائية، تملك البطانة العديد من الوظائف الأخرى التي تملك تطبيقات هامة على جريان الدم والإرواء النسيجي. وتتضمن هذه الوظائف الحفاظ على سطح غير خثاري عبر تثبيط فعالية الصفيحات والسيطرة على الخثار وانحلال الفيبرين وتعديل الاستجابة الالتهابية للجهاز الوعائي. إن التبدلات في هذه الخواص الطبيعية للبطانة (سوء الوظيفة البطانية) يغلب أن يكون له دور هام في الفيزيولوجية الإمراضية للخثار والتصلب العصيدي الإكليلي.

## فيزيولوجية الدوران الجهازي:

تعتبر جدران الأبهر والشرايين الكبيرة غنية بألياف مرنة. ومع انقذاف الدم خلال الانقباض البطيني، تسمح هذه الألياف للشرايين بأن تتمطط ومن ثم ترتد. مما يؤدي إلى تقدم تدريجي للدم نحو المحيط. وتتفرع الشرايين الكبيرة بشكل تدريجي إلى شرايين أصغر. ومن ثم شرينات، وهي الفروع المنظمة النهائية للشجرة الشريانية. تمتلك الشرينات وظيفة "أوعية مقاومة"، بسبب وجود معصرات عضلية، وتسيطر على جريان الدم إلى الأجهزة الشعرية capillary. وتكون هذه الشرينات نفسها خاضعة لسيطرة تنظيمية ثنائية: مركزياً عبر الجهاز العصبي الذاتي وموضعياً عبر حالات موجودة في الجوار القريب للأوعية الدموية. يتلقى الجهاز الوعائي تعصيباً ثنائياً ودي ونظير ودي. يؤدي تحريض الجهاز الأدرينرجي-ألفا إلى تقبض وعائي، في حين أن تحريض الجهاز الأدرينرجي بيتا أو التحريض المبهمي يؤديان إلى حدوث توسع وعائي. موضعياً، يؤدي نقص Po2 وارتفاع Pco2 والحماض إلى حدوث توسع وعائي وذلك بتأثير مباشر يؤدي إلى استرخاء المعصرات الشرينية. تعتبر المقاومة الوعائية الجهازية systemic vascular resistance (SVR) قياساً للمقوية الوعائية الكلية وتعرف بأنها انخفاض الضغط عبر الأسرة الشعرية المحيطية مقسوماً على جريان الدم عبر الأسرة. وفي الممارسة، يتم حسابها عبر طرح الضغط الشرياني الوسطي من الضغط في الأذينة اليمنى مقسوماً على النتاج القلبي، وتكون عادة ضمن مجال 800-1500 داين. ثانية/سم-5.

يغادر الدم الشرينات ويسير ضمن الأجهزة الشعرية، حيث يتم تسليم الأكسجين والعناصر المغذية إلى الخلايا وتتم إزالة ثاني أكسيد الكربون والفضلات الاستقلابية. ثم يتم نزح الدم غير المؤكسج نحو الأوردة المحيطية، التي تمتلك دسامات لمنع عودة الجريان بالاتجاه المعاكس. تمتلك هذه الأوردة جدران أكثر رقة من الشرايين وتقوم بدور "أوعية ذات سعة" قادرة على استيعاب حجم كبير واضح من الدم أكثر من الجهاز الشرياني. وبمساعدة التأثير الضاخ للعضلات الهيكلية والحركة التنفسية لجدار الصدر، يعود الدم إلى الأذينة اليمنى. قد يتبدل هذا العود الوريدي حسب تقبض أو توسع الأوردة المحيطية. وبالإضافة إلى النزح الوريدي، يوجد جهاز غني بالأوعية اللمفاوية يساعد في نزح الزائد من السائل الخلالي من المحيط. وتنزح الأوعية اللمفاوية المختلفة ضمن القناة الصدرية ومن ثم ضمن الوريد العضدي الرأسي الأيسر.

## فيزيولوجية الدوران الرئوي:

بشكل مشابه للدوران الجهازي، يتألف الدوران الرئوي من تفرع شبكة من الشرايين الأصغر والشرينات والشعريات والأوردة. تكون الشعريات الرئوية منفصلة عن الأسناخ عبر غشاء شعري سنخي alveolar-capillaryرقيق تحدث عبره المبادلات الغازية. وبالتالي ينتشر غاز ثاني أكسيد الكربون من الدم الشعري إلى الأسناخ، في حين ينتشر الأكسجين من الأسناخ إلى الدم. يتم تنظيم جريان الدم إلى الشدفات المختلفة من الرئتين عبر عدة عوامل، ويعتبر الضغط الجزئي للأكسجين ضمن الأسناخ أكثرها أهمية. وبهذا الأسلوب، يتحول الدم نحو الشدفات الرئوية جيدة التهوية ويبتعد عن الشدفات سيئة التهوية. وكنتيجة للطبيعة الخاصة للجهاز الشعري الرئوي وضعف قابلية توتر الجهاز الوعائي الرئوي، تكون المقاومة عبر الجهاز الرئوي (المقاومة الوعائية الرئوية pulmonary vascular resistance) حوالي عشر المقاومة في الدوران الجهازي. وبسبب هذه الميزات، يكون الجهاز الرئوي قادراً على تحمل الزيادة الهامة في جريان الدم مع القليل من الارتفاع في الضغط الرئوي أو عدم حدوث ارتفاع على الإطلاق. وبالتالي، يمكن للتحويلات داخل القلبية (مثل الفتحة بين الأذينتين atrial septal defect) أن تترافق مع ضغط رئوي طبيعي.

تتلقى الرئتين تروية دموية ثنائية المصدر. ويكون الشريان الرئوي مسئولاً عن الغالبية العظمى من الجريان الدموي الرئوي، إلا أن الرئتين تتلقيان أيضاً دماً مؤكسجاً عبر الشرايين القصبية. تؤمن هذه الشرايين الأكسجين للرئة بحد ذاتها وتنزح إلى الأوردة القصبية. وتنزح هذه الأوردة القصبية بشكل جزئي إلى الأوردة الرئوية، وبالتالي يكون هنالك مقدار صغير من الدم غير المؤكسج يدخل الدوران الجهازي في الحالة العادية ويكون مسئولاً عن تحويلة أيمن-أيسر فيزيولوجية. وفي الحالة العادية، تكون هذه التحويلة غير هامة، وتشكل حوالي 1% فقط من الجريان الدموي الجهازي.

## الاستجابة القلبية الوعائية للجهد:

تعتبر استجابة القلب للجهد عديدة الوجوه وتتضمن العديد من الآليات المناقشة سابقاً للتنظيم الدوراني (الجدول 3-3) وعند توقع حدوث الجهد، تقوم المراكز العصبية في الدماغ بتحريض السحب المبهمي وزيادة المقوية الودية، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في معدل

**الجدول 3-3: الاستجابات الفيزيولوجية للجهد**

| | |
|---|---|
| زيادة معدل القلب | زيادة التحريض الودي<br>تناقص التحريض نظير الودي |
| زيادة حجم الضربة: | |
| 1. زيادة التقلصية | زيادة التحريض الودي |
| 2. زيادة العود الوريدي | التقبض الوعائي المتواسط ودياً<br>التأثير الضاخ للعضلات الهيكلية<br>تناقص الضغط داخل الصدر مع الشهيق العميق<br>التوسع الوعائي الشريني في العضلات القائمة بالجهد |
| 3. تناقص الحمل البعدي | التوسع الوعائي الشريني في العضلات القائمة بالجهد (يتواسط بشكل رئيسي بالمستقلبات الموضعية) |
| زيادة الضغط الدموي | زيادة النتاج القلبي<br>التقبض الوعائي (التحريض الودي) أو الأسرة الوعائية غير القائمة بالجهد |
| زيادة استخلاص الأكسجين. | انحراف في منحني انفصال أوكسي هيموغلوبين نتيجة للحماض الموضعي. |

التقلصية (وبالتالي زيادة CO) حتى قبل بدء الجهد. ومع الجهد، يؤدي كل من التقبض الوعائي الودي وتعزيز عمل المضخة للعضلات الهيكلية وزيادة حركات التنفس في جدار الصدر إلى زيادة في العود الوريدي للقلب. وحسب آلية فرانك-ستارلينغ، يؤدي ذلك إلى زيادة في التقلصية وبالتالي زيادة CO. يمكن للتعصيب الودي أن يؤدي أيضاً إلى زيادة التقلصية، إلا أن غالبية الزيادة في الـ CO خلال الجهد (أكثر من 4-6 مرات الطبيعي) تكون نتيجة لزيادة معدل القلب. وتعتمد القمة في معدل القلب التي يمكن الوصول إليها على العمر ويمكن حسابها من المعادلة التالية: المعدل القلبي الأقصى = (220-العمر) +-(10-12) ضربة/د.

هنالك عوامل موضعية في العضلات القائمة بالجهد تؤدي إلى حدوث توسع شريني، مما يسبب زيادة في الجريان إلى الأسرة الشعرية. يؤدي هذا التوسع الوعائي إلى تناقص المقاومة للجريان، وبالتالي تنخفض SVR مع الجهد. وبالرغم من هذا التبدل في المقاومة، يرتفع الضغط الشرياني الانقباضي، بسبب تزايد CO بالإضافة إلى التقبض الوعائي الودي، مما يؤدي إلى تحويلة مفضلة للدم بعيداً عن الأسرة الوعائية غير القائمة بالجهد. بالمقابل، يبقى الضغط الشرياني الانبساطي بشكل عام ثابتا خلال الجهد. ويكون الجهاز الرئوي قابلا لتحمل زيادة الجريان مسببا زيادة بسيطة جدا في الضغط الرئوي. يؤدي تزايد معدل القلب والتقلصية إلى زيادة واضحة في Mvo2 (حتى 300٪)، وبالتالي يزداد الجريان الدموي الإكليلي.

تملك الأنماط المختلفة من الجهد تأثيرات مختلفة على الجهاز الدوراني. وتحدث الاستجابة الموصوفة هنا في حالة الجهد متساوي القياسات، مثل الركض أو ركوب الدراجة. أما في الجهد متساوي التوتر (مثل رفع الأثقال) تكون الاستجابة المسيطرة هي زيادة الضغط الدموي، بسبب زيادة التقبض الوعائي المحيطي.

# الفصل 4

# تقييم مريض مصاب بآفة قلبية وعائية

## القصة المرضية:

كما هو الأمر في آفات معظم الأجهزة والأعضاء، تعتمد قدرة الطبيب على تشخيص الأمراض التي تصيب الجهاز القلبي الوعائي بشكل كبير على الحصول على قصة مرضية سريرية للمريض وتفسيرها. وقد تساعد القصة السريرية الشاملة الطبيب على تمييز أعراض المريض كمميزات لداء قلبي وعائي معين أو على استبعاد وجود آفة قلبية وعائية على الإطلاق. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للقصة الكاملة أن تشير إلى وجود آفات جهازية أخرى قد تملك بعض التظاهرات القلبية الوعائية، وأن تميز وجود عوامل خطورة هامة يمكن تعديلها بحيث نمنع تطور آفة قلبية وعائية مستقبلاً (راجع الفصل 9). وأن تساعد في انتقاء الاختبارات التشخيصية المناسبة (راجع الفصل 5). وأن تسمح بتقييم السعة الوظيفية وشدة الاضطراب القلبي الوعائي. يجب سؤال المريض حول وجود حالات مرضية سابقة، بما فيها آفات الطفولة (مثلاً الحمى الرثوية rheumatic fever)، بالإضافة إلى التعاطي الوريدي للمخدرات، الذي قد يؤهب إلى تطور آفة قلبية دسامية. هنالك العديد من الآفات القلبية الوعائية تكون وراثية (مثل اعتلال العضلة القلبية الضخامي hypertrophic cardiomyopathy، ومتلازمة مارفان، ومتلازمة تطاول QT)، وقد تؤدي القصة العائلية إلى تذكير الفاحص بهذه الاحتمالات.

تتضمن الأعراض الكلاسيكية للداء القلبي كلاً من عدم الارتياح أو الألم الصدري، الزلة التنفسية، الخفقان، الغشي أو ما قبل الغشي، الوذمة. ورغم أن هذه الأعراض تعتبر مميزة في الداء القلبي، لكنها غير نوعية قد تحدث أيضاً كنتيجة لآفات في أعضاء وأجهزة أخرى (مثلاً العضلية الهيكلية، الرئوية، الكلوية، الهضمية). بالإضافة إلى ذلك، قد يكون بعض المرضى المصابين بآفة قلبية وعائية واضحة غير عرضيين أو يتظاهرون بأعراض لا نموذجية.

يعتبر *الألم الصدري chest pain* عرضاً متكرراً وقد يكون تظاهرة لآفة قلبية وعائية أو غير قلبية وعائية (الجدول 4-1 و 4-2). إن الوصف الكامل للألم مع تحديد النوعية والكمية والتكرار والموضع والمدة والانتشار وعوامل تحريضه أو تخفيفه والأعراض المرافقة الأخرى يمكن أن تفيد في التمييز بين الأسباب المختلفة. حيث أن نقص التروية القلبية العكوس الناجم عن آفة شريانية إكليلية سادة غالباً ما يؤدي إلى ألم صدري نوبي أو شعور بعدم الارتياح (الخناق الصدري angina pectoris). وغالباً ما ينكر المرضى إصابتهم بألم بل عوضاً عن ذلك يصفون شعوراً بعدم الراحة في الصدر. ويصفونه بأنه إحساس عاصر squeezing أو شاد tightening أو ضاغط pressing أو حارق burning، أو بأنه وزن ثقيل على الصدر. وغالباً ما يضعون قبضتهم بقوة على الصدر خلال وصف عدم الارتياح هذا (علامة ليفين Levine). عادة ما يكون عدم الارتياح الخناقي متوضعاً خلف القص أو على الجانب الأيسر من الصدر. وكثيراً ما ينتشر إلى الشرسوف أو الرقبة أو الفك السفلي أو الظهر وللأسفل على الجانب الزندي من الساعد الأيسر. ويكون الانتشار إلى الصدر أو الساعد الأيمن أقل شيوعاً، في حين أن الانتشار أعلى الفك السفلي أو تحت الشرسوف يكون غير نموذجي للآفة القلبية. غالباً ما يحدث الخناق بعد شدة جسدية أو عاطفية، ويكون خفيفاً أو معتدل الشدة، ويستمر لفترة 2-10 دقائق، ويزول بالراحة أو إعطاء النيتروغليسيرين تحت اللسان. ويكثر حدوثه في الصباح، وفي الجو البارد وبعد تناول وجبة كبيرة وبعد التعرض لعوامل بيئية (بما فيها تدخين السجائر)، وكثيراً ما يترافق مع أعراض أخرى، مثل الزلة التنفسية والتعرق والغثيان والخفقان والدوار. وكثيراً ما يشير المرضى إلى نمط ثابت من الخناق والذي يمكن توقع عودة حدوثه بعد درجة معينة من الجهد. يحدث الخناق غير المستقر unstable angina عندما يشير المريض إلى زيادة هامة في تواتر أو شدة الخناق، أو عندما يحدث الخناق خلال درجة أخف من الجهد أو أثناء الراحة. عندما يحدث الألم ذو النمط الخناقي بشكل أساسي على الراحة، قد يكون من مصدر غير قلبي أو قد يعكس نقص تروية قلبية حقيقي ينجم عن تشنج إكليلي (النمط المتغير أو خناق برينزميتال). إن ألم احتشاء العضلة القلبية الحاد acute myocardial infraction قد يكون مشابهاً للخناق، رغم أنه يكون عادة أكثر شدة وأطول مدة (<30د).

عادة ما يكون ألم التهاب التامور الحاد acute pericarditis أكثر حدة من الألم الخناقي، ويكون متوضعاً أيسر القص، وقد ينتشر إلى العنق أو الكتف الأيسر. وبالمقارنة مع الألم الخناقي، يستمر ألم التهاب التامور الحاد لعدة ساعات، ويزداد سوءاً بشكل نموذجي أثناء الشهيق، ويتحسن عندما يجلس المريض وينحني للأمام، كما أنه قد يترافق مع احتكاكات تامورية. يتظاهر تسلخ الأبهر الحاد بشكل ألم ممزق شديد حاد ينتشر إلى الظهر وقد يكون مترافقاً مع عدم تناظر النبض ونفخة القصور الأبهري. وتتظاهر الصمة الرئوية ببدء مفاجئ للألم الصدري الحاد الذي يزداد سوءاً مع الشهيق، ويكون مترافقاً مع تقاصر النفس وقد يكون هنالك صوت احتكاكات جنبية، خاصة عند وجود احتشاء رئوي. هنالك العديد من الحالات الأخرى غير القلبية قد تتظاهر بألم صدري (الجدول 4-2). وبشكل عام يمكن لموجودات القصة المرضية والفحص السريري أن تساعد في تمييز هذه الأسباب عن الألم الصدري القلبي الحقيقي.

**الجدول 4-1: الأسباب القلبية الوعائية للألم الصدري**

| الحالة | التوضع | النوعية | المدة | عوامل الزيادة أو التخفيف | العلامات والأعراض المرافقة |
|---|---|---|---|---|---|
| الخناق | المنطقة خلف القص، ينتشر إلى الرقبة أو الفك السفلي أو الكتف أو الذراعين (عادة الأيسر) أو الشرسوف (و قد ينشأ في هذه المواضع بشكل معزول) | ضاغط، عاصر، شاد، ثقل، حارق، سوء هضم | > 2-10 د | يتحفز بالجهد، الطقس البارد، الشدة العاطفية. يزول بالراحة أو النيتروغليسيرين. الخناق المتغير (برينزميتال) قد لا يكون مرتبطاً بالجهد، عادة في الصباح الباكر | زلة تنفسية، S3، S4، أو نفخة سوء الوظيفة الحليمية خلال الألم |
| احتشاء العضلة القلبية | مثل الخناق | مثل الخناق، رغم أنه أكثر شدة | متبدل، عادة أطول من 30 د | لا يزول بالراحة أو النيتروغليسيرين | زلة تنفسية، غثيان، إقياء، ضعف، تعرق |
| التهاب التامور | أيسر القص، قد ينتشر إلى الرقبة أو الكتف الأيسر، وعادة ما يكون أكثر توضعاً من ألم نقص التروية القلبية | حاد، طاعن، مثل ضربة السكين | يستمر عدة ساعات، قد يطول أو يقصر | يتزايد بالشهيق العميق، تدوير الصدر، وضعية الاستلقاء، يزول بالوقوف والتمدد للأمام | احتكاكات تامورية |
| تسلخ الأبهر | الصدر الأمامي، قد ينتشر إلى الظهر والمنطقة بين لوحي الكتف | موجع جداً، ممزق، مثل ضربة السكين | بدء مفاجئ، لا يضعف | يحدث عادة في سياق ارتفاع الضغط أو التأهب، كما في متلازمة مارفان | نفخة القصور الأبهري، عدم تناظر النبض أو الضغط الدموي، ضعف عصبي |

*الزلة التنفسية dyspnea* هي إدراك غير مريح متزايد للتنفس، وكثيراً ما يكون عرضاً لداء قلبي. ولدى مرضى تناقص وظيفة البطين الأيسر أو الاضطرابات الواضحة في الدسامات الأبهري أو التاجي أو مرضى تناقص مطاوعة العضلة القلبية (كما في ضخامة البطين الأيسر ونقص التروية الحاد)، يزداد الضغط في الجانب الأيسر من القلب وينتقل عبر الأوردة الرئوية إلى الجهاز الشعري الرئوي، مما يسبب احتقاناً وعائياً. يؤدي ذلك إلى نتح السائل إلى داخل المسافة السنخية ومعاكسة التبادل الغازي عبر الغشاء السنخي الشعري. مما يسبب حدوث احساس واضح بالزلة التنفسية. كثيراً ما تحدث الزلة على الجهد، لكنها عند مرضى الآفة القلبية الشديدة يمكن أن تشاهد أثناء الراحة. عادة ما يميل مرضى القصور القلبي إلى النوم على وسادتين أو أكثر لأن تزايد العود الوريدي الذي يحدث عند اتخاذ وضعية الاستلقاء يؤدي إلى زيادة الزلة التنفسية (زلة اضطجاعية orthopnea). بالإضافة إلى ذلك، يستفيق هؤلاء المرضى بعد 2-4 ساعات من بدء النوم بسبب زلة تنفسية (زلة انتيابية ليلية paroxysmal nocturnal dyspnea)، والتي تنجم غالباً عن إعادة التوزيع المركزي للوذمة المحيطية في وضعية الاستلقاء.

قد تترافق الزلة التنفسية مع آفات تصيب الرئتين أو الصدر، كما تشاهد أيضاً في فقر الدم والبدانة وعدم التكيف واضطرابات القلق. بالإضافة إلى ذلك، قد نجد زلة تنفسية ذات بدء مفاجئ في الصمة الرئوية، مع أو بدون ألم صدري. ومن الصعب أحياناً تمييز الأسباب القلبية عن الأسباب الرئوية للزلة التنفسية، لأن كلاهما يمكن أن يسبب زلة على الراحة أو الجهد، أو زلة اضطجاعية أو سعال. وعادة ما يكون الوزيز ونفث الدم نتيجة لداء رئوي، رغم أنهما قد يشاهدان بشكل متكرر لدى مرضى وذمة الرئة pulmonary edema التالية لسوء وظيفة البطين الأيسر أو التضيق التاجي. تعتبر الزلة الانتيابية الليلية الحقيقية أكثر نوعية للآفة القلبية. ولدى مرضى الداء الشرياني الإكليلي، قد تكون الزلة "متكافئة خناقياً"، أي أنه تكون نتيجة لنقص التروية وتحدث بنمط ثابت مع الخناق لكن بغياب شعور عدم الارتياح في الصدر.

يشير *الخفقان palpitation* إلى الإحساس المادي بضربة القلب. قد يشير المرضى إلى "رفرفة fluttering" أو "قرع عنيف pounding" في الصدر أو إلى شعور بأن القلب "يركض races" أو "يتخطى ضربة skips a beat". وتتضمن حالات اضطرابات النظم الشائعة التي تسبب الخفقان كلاً من التقلصات الباكرة الأذينية أو البطينية، تسرع القلب فوق البطيني، تسرع القلب البطيني، تسرع القلب الجيبي. أحياناً قد يشير المرضى إلى حدوث الخفقان حتى عند عدم ملاحظة اضطراب نظم على جهاز المراقبة، كما يحدث بشكل شائع لدى مرضى اضطرابات القلق. إن نمط الخفقان (خاصة عندما يتم ربطه مع النبض) قد يساعد في تضييق مجال التشخيص التفريقي، حيث أن الخفقان السريع المنتظم يشاهد في تسرع القلب فوق البطيني أو تسرع القلب البطيني، في حين أن الخفقان السريع غير المنتظم يلاحظ في الرجفان الأذيني، وتلاحظ "الضربات المتخطاة skipped beats" في التقلصات الباكرة الأذينية والبطينية.

الجدول 4-2: الأسباب غير القلبية للألم الصدري

| الحالة | التوضع | النوعية | المدة | عوامل الزيادة أو التخفيف | العلامات والأعراض المرافقة |
|---|---|---|---|---|---|
| الصمة الرئوية (الألم الصدري غالباً غير موجود) | خلف القص أو فوق منطقة الاحتشاء الرئوي | ألم ذات الجنب (في احتشاء الرئة) أو ألم شبيه بالخناق | بدء مفاجئ، دقائق حتى ساعات | يتزايد بالتنفس العميق | زلة تنفسية، تسرع نفس، تسرع قلب، هبوط ضغط، علامات القصور القلبي الأيمن الحاد، فرط التوتر الرئوي في الصمة الكبيرة، احتكاكات جنبية، نفث دم مع الاحتشاء الرئوي. |
| فرط التوتر الرئوي | خلف القص | ضاغط، شديد | | يتزايد بالجهد | يترافق الألم غالباً مع الزلة التنفسية، علامات فرط التوتر الرئوي. |
| ذات الرئة مع ذات جنب | موضع فوق المنطقة المصابة | ألم ذات الجنب | | يتزايد بالتنفس | الزلة التنفسية، السعال، الحمى، أصوات تنفس قصبي، خراخر، الثغائية، الأصمية بالقرع، احتكاكات تامورية أحياناً |
| ريح صدرية عفوية | وحيد الجانب | حاد، جيد التوضع | بدء مفاجئ، يستمر عدة ساعات | يتزايد بالتنفس | الزلة التنفسية، فرط الرنين وتناقص الحركات التنفسية والأصوات فوق المنطقة المصابة. |
| آفات عضلية هيكلية | متبدل | مؤلم، جيد التوضع | متبدل | يتزايد بالحركة، قصة جهد أو أذية | المضض بالجس أو بالضغط الخفيف |
| داء المنطقة | توزع حسب المنطقة الجلدية | حاد، حارق | طويل الأمد | لا يوجد | ظهور اندفاعات حويصلية فوق منطقة عدم الارتياح |
| القلس المريئي | خلف القص أو شرسوفي، قد ينتشر للرقبة | حارق، عدم ارتياح حشوي | 10-60 د | يتزايد بوجبة كبيرة، الاستلقاء بعد الوجبات، يخف بمضادات الحموضة | حرقة معدية على الماء |
| القرحة الهضمية | شرسوفي، خلف القص | حشوي، حارق، مؤلم | طويل الأمد | يزول بالطعام، مضادات الحموضة | |
| آفات مرارية | الربع العلوي الأيمن، شرسوفي | حشوي | طويل الأمد | عفوي أو يتلو الوجبات | قد يكون هنالك مضض بالربع العلوي الأيمن |
| حالات القلق | غالباً ما يكون متوضعاً فوق القلب | متبدل، غالباً ما يتبدل موضع التوضع | متبدل، غالباً سريع الزوال | ظرفي | تنفس تنهدي، وغالباً ما يكون هنالك مضض في جدار الصدر |

يعتبر *الغشي syncope* فقداناً مؤقتاً للوعي ينجم عن عدم كفاية الجريان الدموي الدماغي. وقد يكون نتيجة للعديد من الآفات القلبية الوعائية (راجع الفصل 10). ويجب تمييز الغشي الحقيقي عن الأسباب العصبية البدئية لفقدان الوعي (مثلاً الاختلاجات) والأسباب الاستقلابية لفقدان الوعي (مثلاً نقص سكر الدم وفرط التهوية). يحدث الغشي القلبي بعد تناقص مفاجئ في النتاج القلبي. كما يحدث أحياناً في حالات نقص التروية القلبية الحاد والداء القلبي الدسامي (التضيق التاجي أو الأبهري) واعتلال العضلة القلبية الساد الضخامي وأورام الأذينة اليسرى واضطرابات تسارع النظم القلبي (تسرعات القلب البطينية، أو بشكل أقل شيوعاً فوق البطينية) واضطرابات تباطؤ النظم القلبي (الحصار الجيبي، الحصار الأذيني البطيني، نوب ستوكس أدامز). وقد يؤدي التوسع الوعائي الانعكاسي أو تباطؤ القلب أيضاً إلى حدوث الغشي (الغشي الوعائي المبهمي vasovagal، غشي الجيب السباتي carotid sinus، غشي التبول micturition، غشي السعال cough، الغشي ذو المنشأ العصبي القلبي neurocardiogenic)، وكذلك الصمة الرئوية الحادة ونقص الحجم. وحيث أن نقص التروية القشرية الشامل (أو على الأقل ثنائي الجانب) يعتبر أمراً ضرورياً لحدوث الغشي، لذلك من النادر أن يحدث كنتيجة لآفة شريانية سباتية آحادية الجانب. أحياناً يمكن أن يحدث الغشي كنتيجة لآفة شريانية سباتية ثنائية الجانب. كما قد يحدث أيضاً عندما تؤدي آفة في الجهاز الفقري القاعدي vertebrobasilar إلى حدوث نقص تروية في جذع الدماغ. وفي كثير من الحالات لا يكون بالإمكان تحديد سبب

حدوث نوبة الغشي. وفي الحالات التي يتم تحديد السبب فيها يكون الركن الأساسي في الوصول إلى التشخيص هو الحصول على قصة دقيقة لوصف الحادثة.

[illegible] *edema* عرضاً غير نوعي كثيراً ما يرافق الآفة القلبية. بالإضافة إلى الآفة الكلوية (متلازمة نفروزية) والآفة الكبدية (التشمع) واضطرابات وريدية موضعية (التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis، والركودة الوريدية المزمنة). وعندما تحدث الوذمة نتيجة لآفة قلبية، تعكس زيادة في الضغط الوريدي. ويؤدي ذلك إلى تبديل التوازن بين القوة السكونية الوريدية والقوة الجرمية. مما يؤدي إلى نزح السائل خارجاً إلى المسافة خارج الوعائية. عندما تحدث هذه الحالة نتيجة لارتفاع الضغط في القلب الأيمن. تنتج وذمة الرئة. في حين أن ارتفاع الضغط في القلب الأيسر يؤدي إلى حدوث وذمة محيطية. وتكون الوذمة المحيطية الناجمة عن القصور القلبي انطباعية pitting بشكل مميز، ويعني ذلك بقاء فجوة على الجلد بعد تطبيق ضغط على المنطقة المتوذمة. تتسارع الوذمة بفترات الوقوف الطويلة، بالتالي تكون أكثر سوءاً في المساء، وتتحسن بعد الاستلقاء، ويمكن ملاحظتها لأول مرة عندما يلاقي المرض صعوبة في ارتداء الحذاء. وقد تنحرف الوذمة إلى المنطقة العصعصية بعد الاستلقاء لعدة ساعات. وعندما تصبح الوذمة واضحة عيانياً، تكون مسبوقة عادة بزيادة معتدلة في الوزن (عادة 5-10 باوند)، مشيرة إلى احتباس الحجم. ومع تطور القصور القلبي، قد تمتد الوذمة إلى الفخذين وتصيب الأعضاء التناسلية وجدار البطن. وقد يجتمع السائل في جوف البطن (حبن ascites) أو جوف الصدر (انصباب جنب pleuraleffusion).

تشير الزرقة cyanosis إلى تبدل لون الجلد نحو الأزرق بشكل غير طبيعي وتنجم عن زيادة في مستوى الخضاب المرجع في الدم. وتعكس في الواقع مستوى 85٪ أو أقل لإشباع الأكسجين الشرياني (الإشباع الطبيعي 95٪ أو أكثر). وتشير الزرقة المركزية central إلى حدوث الزرقة في الشفتين أو الجذع وتعكس تحويلة أيمن-أيسر للدم بسبب شذوذات قلبية بنيوية (فتحة بين الأذينتين أو فتحة بين البطينين) أو آفات رئوية برانشيمية أو وعائية (داء رئوي انسدادي مزمن، صمة رئوية، ناسور شرياني وريدي رئوي). في حين أن الزرقة المحيطية peripheral قد تحدث بسبب تقبض وعائي جهازي في سياق ضعف النتاج القلبي أو قد تكون تظاهرة موضعية ناجمة عن آفة سادة شريانية أو وريدية أو آفة وعائية مشنجة (خثار وريدي أو شرياني، داء صمة شريانية، داء رينو). وعندما تظهر الزرقة في الطفولة، تعكس عادة آفة قلبية ولادية مع تحويلة أيمن-أيسر للدم.

هنالك عدد ضخم من الأعراض الأخرى التي تحدث مع الداء القلبي، والعديد منها يكون غير نوعي. كثيراً ما يحدث التعب fatigue في سياق نقص النتاج القلبي أو تالياً للمعالجة الدوائية لآفة قلبية بسبب فرط الإدرار أو خفض الضغط الشرياني الهجومي أو استخدام حاصرات بيتا. كما أن الغثيان nausea والإقياء vomiting كثيراً ما يلاحظان خلال احتشاء العضلة القلبية الحاد. وكذلك يمكن أن يعكسا وذمة معوية في سياق قصور القلب الأيمن. يمكن لكل من القمه anorexia والدنف cachexia أن تحدث في قصور القلب الشديد. كما أن تحويلات مواضع السوائل يمكن أن تؤدي إلى تعدد البيلات والبيلة الليلية لدى مرضى الوذمة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لكل من الرعاف epistaxis والبحة hoarseness والفواق hiccups والحمى fever والقشعريرة chillsأن يشير إلى آفة قلبية وعائية مستبطنة.

هنالك العديد من المرضى المصابين بآفة قلبية مميزة يكونون لا عرضيين. وكثيراً ما يصاب مرضى الداء الشرياني الإكليلي بفترات من نقص التروية غير العرضي يمكن أن تحدد على مراقبة تخطيط القلب الكهربائي أثناء التجول. بالإضافة إلى ذلك، هنالك حوالي ثلث المرضى الذين يصابون باحتشاء عضلة قلبية حاد لا يعون حدوثه. ويبدو أن نقص التروية الصامت هذا يكون أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى الداء السكري. كذلك، قد يكون المرضى لا عرضيين رغم إصابتهم بضعف شديد في الوظيفة البطينية، وغالباً ما ينم ذلك على عملية مزمنة ذات تطور بطيء.

## تقييم السعة الوظيفية:

لدى مرضى الآفات القلبية، تلعب قدرتهم أو عدم قدرتهم على إجراء الفعاليات المختلفة (الحالة الوظيفية functional status) دوراً هاماً في تقرير شدة إعاقتهم، وتحديد متى يجب البدء بالمعالجات أو التداخلات المختلفة، وتقييم استجابتهم للمعالجة، بالإضافة إلى تحديد إنذارهم بشكل عام. ويشكل التصنيف الوظيفي لجمعية القلب في نيويورك الطريقة القياسية في تقييم الحالة الوظيفية (الجدول 4-3) وتقوم بربط السعة الوظيفية functional capacity مع وجود أو غياب الأعراض القلبية أثناء إجراء الفعاليات المعتادة. كما تؤمن الجمعية الكندية القلبية الوعائية تصنيفاً مشابهاً للحالة الوظيفية يختص بمرضى الخناق الصدري. وتشكل هذه التصانيف أدوات مفيدة من حيث أنها تسمح بتصنيف أعراض المريض ومن ثم مقارنتها مع الأعراض في مرحلة زمنية أخرى.

**الجدول 4-3: تصنيف الحالة الوظيفية**

| الصنف | الحالة | الوصف |
|---|---|---|
| الصنف I | غير منضغطة | الفعالية العادية لا تحدث أعراضاً (١)، وتحدث الأعراض فقط مع الفعالية القوية أو طويلة الأمد |
| الصنف II | منضغطة بشكل خفيف | تؤدي الفعالية الفيزيائية المعتادة إلى حدوث الأعراض، لا أعراض على الراحة |
| الصنف III | منضغطة بشكل معتدل | تؤدي فعالية أقل من العادة إلى حدوث الأعراض، لا أعراض على الراحة |
| الصنف IV | منضغطة بشكل شديد | تؤدي أية فعالية إلى حدوث الأعراض قد تكون الأعراض موجودة على الراحة |

* تشير الأعراض إلى التعب المفرط، الزلة التنفسية، الخفقان، الخناق القلبي في تصنيف جمعية القلب في نيويورك، وتشير بشكل خاص إلى الخناق في تصنيف الجمعية القلبية الوعائية الكندية.

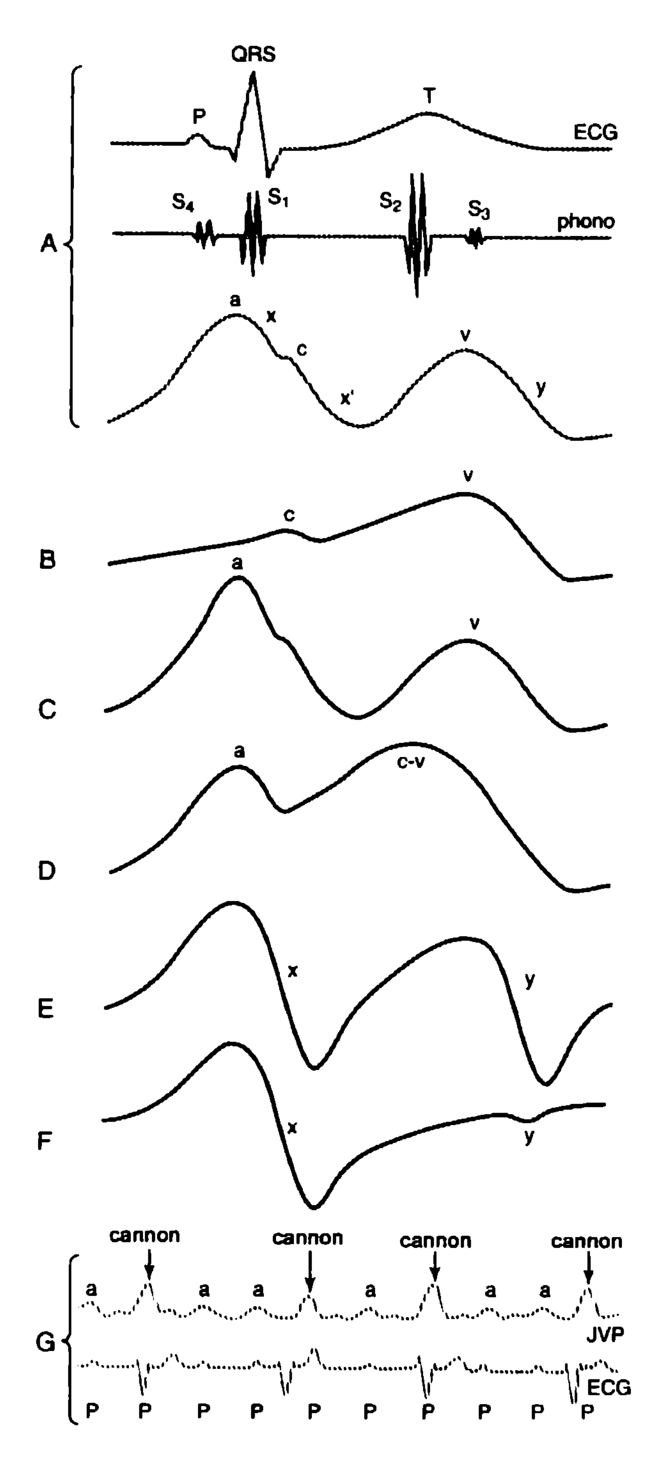
## الفحص السريري:

### فحص النبض الوريدي الوداجي:

إن فحص أوردة العنق يسمح بقياس ضغط الأذينة اليمنى وكذلك تمييز شكل الموجة الوريدية. ويتم استخدام الوريد الوداجي الباطن الأيمن في هذا الفحص بسبب أنه يعكس بدقة أكبر الضغط في الأذينة اليمنى مقارنة مع الوداجي الظاهر أو الأوردة الوداجية اليسرى. يتخذ المريض وضعية الاستلقاء بزاوية 45 درجة (ويمكن أن تكون أعلى لدى مرضى ارتفاع الضغط الوريدي، أو أخفض لدى مرضى انخفاض الضغط الوريدي) مع تدوير الوجه للأيسر. ويتم قياس المسافة بين زاوية القص (زاوية لويس Louis) وقمة النبضان الوريدي. وحيث أن الأذين اليمنى تتوضع شاقولياً أخفض بحوالي 5 سم من زاوية القص. يشير ارتفاع الوريد الوداجي الباطن فوق زاوية القص بحوالي 4 سم إلى ضغط في الأذينة اليمنى يبلغ 9 ملم ماء. يبلغ الضغط الطبيعي في الأذينة اليمنى عادة حوالي 5-9 سم ماء، ويزداد في حالات قصور القلب الاحتقاني وقصور أو تضيق مثلث الشرف، والآفة القلبية العاصرة أو الحاصرة. أثناء الشهيق، يتطور ضغط سلبي داخل الصدر وينزح الدم الوريدي إلى داخل الصدر وينخفض الضغط الوريدي الطبيعي. ويحدث العكس تماماً أثناء الزفير. ينعكس هذا النمط (علامة كوسماول) في سياق قصور القلب الأيمن، أو التهاب التامور العاصر، أو الداء العضلي القلبي الحاصر. وفي قصور القلب الأيمن، يؤدي تزايد الضغط الوريدي إلى احتقان فعال في الكبد. ويؤدي الضغط المطبق فوق الكبد لفترة 1-3 دقائق ضمن هذا السياق إلى زيادة في الضغط الوريدي الوداجي (المنعكس الكبدي الوداجي hepatojugular reflux).

تتألف الموجة الطبيعية للنبض الوريدي من الموجات a و c و v والانحدارات x و y، وتظهر كلها في الشكل 4-1 A. وتعكس الحوادث في الجانب الأيمن من القلب. تنجم الموجة a عن تقلص الأذينة. ويؤدي استرخاء الأذينة التالي إلى تناقص الضغط في الأذينة اليمنى، والذي يتظاهر بالانحدار x. يقطع هذا الانحدار بالموجة c التي تنجم عن اندفاع شرف الدسام مثلث الشرف نحو الأذينة أثناء التقلص البطيني. ومع تزايد الضغط بسبب العود الوريدي، تنشأ الموجة v. وتكون هذه الموجة عادة أصغر من الموجة a ويتلوها الانحدار y مع انفتاح الدسام مثلث الشرف وجريان الدم من الأذينة اليمنى إلى البطين الأيمن أثناء الانبساط.

إن الشذوذات في شكل الموجة الوريدية تعكس الاضطرابات المستبطنة البنيوية أو الوظيفية أو الكهربائية في القلب (الشكل 4-1 B وحتى G). تزداد الموجة a في جميع الحالات التي تتميز بمقاومة أعلى لانفراغ الأذينة اليمنى (مثل تضيق الدسام مثلث الشرف، فرط ضخامة البطين الأيمن، فرط التوتر الرئوي). وتشاهد الموجات a المحكمة cannon عندما تتقلص الأذينة أمام دسام مثلث الشرف مغلق (كما يشاهد في الحصار القلبي التام، ومع النظم البطيني أو الوصلي، وأحياناً مع نواظم الخطى البطينية). وتكون الموجة a غائبة في الرجفان الأذيني. وفي حالات قلس الدسام مثلث الشرف، تكون الموجة v هي المسيطرة وقد تندمج مع الموجة c (الموجة cv)، وبالتالي تنقص أو تنهي الانحدار x كلياً. يضعف الانحدار y في تضيق مثلث الشرف، وذلك بسبب ضعف الإفراغ الأذيني. ويصبح الانحدار y أسرع وأعمق



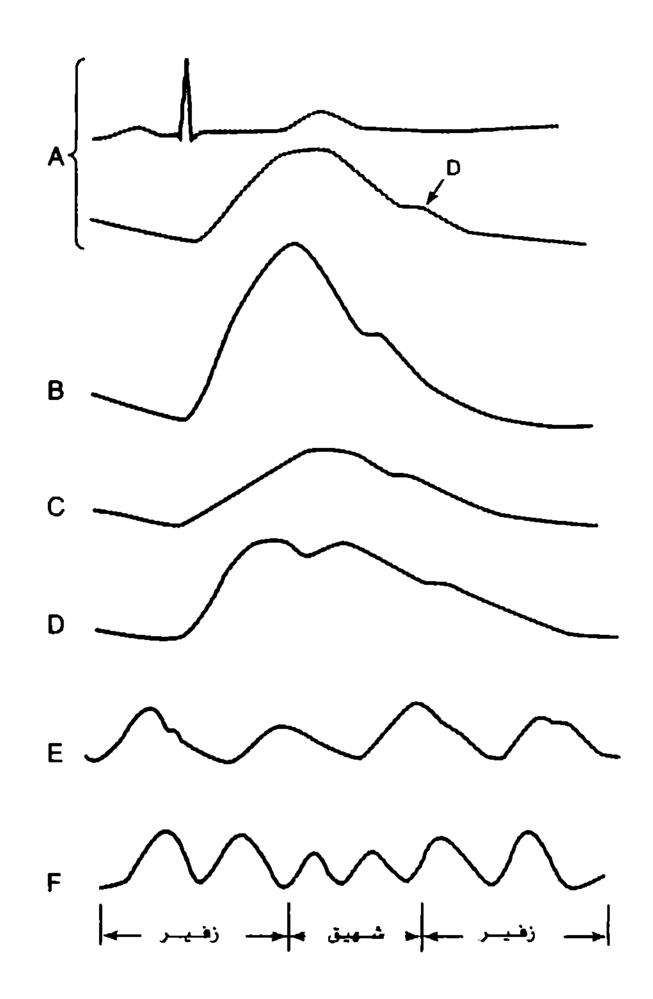

**الشكل 4-1** مخططات النبض الوريدي الوداجي الطبيعي وغير الطبيعي. A= مخطط النبض الوداجي الطبيعي متزامناً مع تخطيط قلب كهربائي ECG وتخطيط سمعي لأصوات القلب. B= غياب الموجة a في الرجفان الأذيني. C= موجة a كبيرة في تضيق مثلث الشرف. D= موجة cv كبيرة في قلس مثلث الشرف. E= سيطرة الانحدارين x و y في التهاب التامور العاصر. F= سيطرة الانحدار x وتناقص الانحدار y في السطام التاموري. G= مخطط النبض الوريدي الوداجي المتزامن مع ECG خلال حصار قلبي تام يظهر موجات a "محكمة cannon" تحدث عندما تتقلص الأذينة أمام دسام مثلث الشرف مغلق خلال الانقباض البطيني.

في حالة العصر التاموري pericardial constriction واعتلال العضلة القلبية الحاصر، وكذلك في احتشاء البطين الأيمن، كما أن الانحدار x يمكن أن يصبح هو الآخر مسيطراً (شكل الموجةW). وفي السطام التاموري pericardial tamponade، يصبح الانحدار x مسيطراً لكن الانحدار y يتناقص أو يغيب.

## فحص النبض الشرياني:

يمكن قياس الضغط الدموي الشرياني باستخدام مقياس ضغط الدم sphygomomanometer. يتم تطبيق الكم على الذراع العلوي. ويتم النفخ بسرعة لحوالي 30 ملمز أعلى من الضغط الانقباضي المتوقع، ومن ثم تتم إزالة النفخ ببطء (أقل من 3 مملز/ثا) أثناء الاستماع إلى الأصوات الناجمة عن دخول الدم إلى الشريان العضدي الذي كان مغلقاً (أصوات كوروتكوف). ويشير الضغط الذي يسمع فيه الصوت لأول مرة (عادة صوت قرع واضح) إلى الضغط الانقباضي. ويحدث الضغط الانبساطي عند النقطة التي تغيب فيها أصوات كوروتكوف. في الحالة الطبيعية يكون الضغط في الذراعين هو نفسه ويبلغ حوالي 70/120 ملمز. ويكون الضغط الانقباضي في الساقين أعلى بحوالي 10-20 ملمز. وقد تكون حالة عدم التناظر بين الطرفين ناجمة عن داء تصلبي عصيدي أبهري أو عن تسلخ الأبهر aortic dissection أو عن تضيق الشريان اللا اسم له innominate (الجذع العضدي الرأسي) أو الشرايين تحت الترقوة. يمكن لتضيق الأبهر coarctation والداء التصلبي العصيدي الشديد في الأبهر أو الشرايين الفخذية أو الحرقفية أن يؤدي إلى تناقص الضغط الدموي في الساقين مقارنة مع الذراعين. وكثيراً ما يترافق القصور الأبهري مع ضغط في الساق أعلى بأكثر من 20 ملمز مما هو عليه في الذراع (علامة هيل hill). و يؤدي استخدام الكم الصغير جداً بالنسبة لذراع المريض إلى قياسات عالية غير صحيحة للضغط. كما أن الكم الذي يكون كبيراً جداً يؤدي إلى قياسات منخفضة غير صحيحة.

يجب على الفحص الشرياني أن يشتمل على تقييم النبض السباتي carotid والكعبري radial والعضدي brachial والفخذي femoral والشظوي popliteal والظنبوبي الخلفي posterior tibial وشريان ظهر القدم dorsalis pedis، رغم أن النبض الشرياني السباتي يعكس النبض الأبهري المركزي بشكل أكثر دقة. يجب تحديد نظم وقوة وشكل وتناظر النبض. يرتفع النبض الشرياني الطبيعي (الشكل 4-2 A) بشكل سريع إلى القمة في أوائل الانقباض. ويستوي ومن ثم ينخفض. وتقطع هذه الموجة النازلة بثلم ذي شقين، ويرتبط بانغلاق الدسام الأبهري. يتبدل هذا النمط الطبيعي في العديد من الحالات القلبية الوعائية (الشكل 4-2 B حتى F). تزداد سعة النبض في القصور الأبهري وفقر الدم والحمل والانسمام الدرقي وتنخفض في حالات مثل نقص الحجم وتسرع القلب وقصور البطين الأيسر والتضيق التاجي الشديد. يؤدي القصور الأبهري إلى نبض قافز bounding (نبض كوريغان أو نبض المطرقة المائية water-hammer). وذلك بسبب زيادة الضغط النبضي (الفرق بين الضغط الانقباضي والانبساطي). ويترافق مع العديد من الاضطرابات في نبض الشرايين المحيطية والتي تعكس زيادة الضغط النبضي. يؤدي التضيق الأبهري بشكل نموذجي إلى ضعف النبض السباتي مع تأخر الموجة الصاعدة (pulsus parvus et tardus) وقد يترافق مع ارتعاش قابل للجس فوق المنطقة الأبهرية (الرعدة الأبهرية carotid shudder). يشاهد نبض ثنائي الضربة bisferious بشكل شائع عند وجود قلس أبهري ويتميز بقمتين للانقباض. القمة الأولى هي موجة النقر percussion وتنجم عن القذف السريع لحجم كبير من




**الشكل 4-2:** مخططات النبض الشرياني السباتي الطبيعية والشاذة. A= النبض الشرياني الطبيعي متزامناً مع ECG. وتحدث الموجة ذات الشقين (D) مباشرة بعد انغلاق الدسام الأبهري. B= ضغط نبضي واسع في القصور الأبهري. pulsus parvus et tardus=C (سعة صغيرة مع تباطؤ الموجة الصاعدة) ترافق التضيق الأبهري. D= النبض ثنائي الضربة مع قمتين للانقباض. وهو نموذجي لاعتلال العضلة القلبية الساد الضخامي أو القصور الأبهري. خاصة إذا كان هنالك تضيق أبهري متزامن. E= pulsus alternans مميزة لقصور البطين الأيسر الشديد. F= النبض الانتيابي (انخفاض الضغط الانقباضي بأكثر من 10 ملمز أثناء الشهيق) ويكون مميزاً بشكل كبير للسطام التاموري.

الدم باكراً خلال الانقباض. أما القمة الثانية فهي الموجة الجزرية tidal وهي موجة انعكاسية من المحيط. وقد تشاهد هذه النبضة ثنائية الضربة أيضاً في اعتلال العضلة القلبية الضخامي والتي يتم فيها قطع باكر للموجة الصاعدة السريعة البدئية للنبض بسبب تطور انسداد الطريق أمام الجريان الخارجي للبطين الأيسر مما يؤدي إلى تناقص النبض. وتقوم الموجة المنعكسة ثانية بإنتاج النبضة الثانية. في حالات سوء الوظيفة البطينية اليسرى الشديدة، قد تتبدل قوة النبضة بين ضربة وأخرى (pulsus alternans)، وفي الرجفان الأذيني تكون قوة النبضة متغيرة. أثناء الشهيق، ينتقل الضغط السلبي داخل الصدر إلى الأبهر وينخفض الضغط الانقباضي بشكل طبيعي بحوالي 10 ملمز. تعتبر النبضات الانتيابية (paradoxus pulsus) مبالغة لهذا التناقص الشهيقي الطبيعي في الضغط الانقباضي

و تشاهد بشكل مميز مع السطام التاموري. رغم أنها قد تشاهد كنتيجة لآفة رئوية سادة شديدة أو التهاب تامور عاصر أو صدمة نقص حجم أو أثناء الحمل.

كثيراً ما يترافق الداء التصلبي العصيدي في الجهاز الوعائي المحيطي مع تصلب عصيدي إكليلي. وبالتالي فإن وجود آفة وعائية محيطية يستدعي البحث عن أعراض أو علامات الداء الشرياني الإكليلي، والعكس بالعكس. وعندما يحدث التصلب العصيدي في شريان محيطي في الطرف السفلي ويضعف جريان الدم بالاتجاه القاصي، قد يشكو المريض من تشنجات متقطعة في الإليتين أو الفخذ أو ربلة الساق أو القدم (العرج claudication). وقد يؤدي الداء الوعائي المحيطي الشديد إلى نقص تروية أو تنخر في الأصابع، مع أو بدون سوء الوظيفة الانتصابية (تناذر ليريش Lerich). يجب جس النبضان المحيطي وتقييم الأبهر البطني بحثاً عن الضخامة لدى جميع المرضى القلبيين، ويشير وجود كتلة نابضة متوسعة حوالي السرة أحياناً إلى أم دم ancurysm أبهرية بطنية. إن التضييق المميز في الجهاز الوعائي المحيطي يمكن أن يؤدي إلى تناقص أو غياب النبضان القاصي وقد يكون جريان الدم عبر الشريان المتضيق مسموعاً (حفيف bruit). ومع التقدم بالعمر تفقد الشرايين المرنة مطاوعتها، وقد يؤدي هذا التبدل في الخاصية الفيزيائية إلى إخفاء موجودات شاذة.

## فحص التامور:

يمكن أن يؤدي تأمل وجس التامور precordium إلى إعطاء مشعرات قيمة على وجود آفة قلبية. يجب ملاحظة شذوذات جدار الصدر، مثل الصدر الزورقي pectus excavatum (الذي قد يكون مترافقاً مع متلازمة مارفان أو انسدال الدسام التاجي) أو صدر الحمامة pectus carinatum (الذي قد يكون مترافقاً مع متلازمة مارفان) والحدب الجنفي kyphoscoliosis (أحياناً يكون سبباً لفرط التوتر الرئوي الثانوي وقصور القلب الأيمن). كما يجب ملاحظة وجود نبضات مرئية في المنطقة الأبهرية (المسافة الوربية intercostal الثانية اليمنى والثلمة فوق القص) والرئوية ( المسافة الوربية الثالثة اليسرى) والبطينية اليمنى (المنطقة جانب القصية اليسرى) والبطينية اليسرى (المسافة الوربية الرابعة حتى الخامسة والخط منتصف الترقوة الأيسر) واستخدامها في توجيه جس القلب. يمكن ملاحظة تراجع المسافة جانب القصية اليسرى في حالة فرط ضخامة البطين الأيسر الشديدة، كما أن تراجع جدار الصدر في منطقة قمة القلب أو الإبط الأيسر أثناء الانقباض (علامة برودبنت) يعتبر مميزاً لالتهاب التامور العاصر.

يفضل عادة إجراء جس التامور مع كون المريض مستلقياً أو يتخذ الوضعية الجانبية اليسرى، مع وقوف الفاحص أيمن المريض. وبهذه الوضعية، يؤدي وضع اليد اليمنى للفاحص بشكل لطيف على جدار الصدر الأيسر السفلي إلى جعل رؤوس أصابع يد الفاحص فوق منطقة قمة القلب والراحة فوق منطقة البطين الأيمن. وتكون النبضة القمية للقلب عادة نبضة واضحة منتشرة (تقريباً 1 سم) متوضعة في المسافة الوربية الرابعة-الخامسة على خط منتصف الترقوة الأيسر. وتنشأ عندما يقوم البطين الأيسر بضرب جدار الصدر خلال بداية الانقباض. وعند المريض ذو القلب الطبيعي بنيوياً، تكون القمة هي نقطة النبضان الأعظمي point of maximal impulse (PMI) للقلب مقابل جدار الصدر. وتؤدي ضخامة البطين الأيسر إلى توضع وحشي للنبضة القمية (أو ضربة القمة)، في حين أن الداء الرئوي الانسدادي المزمن قد يؤدي إلى توضع سفلي لل PMI. وتؤدي حالات فرط الحمل الحجمي (كما في القصور الأبهري والقلس التاجي) إلى حدوث ضخامة بطينية ناجمة بشكل أساسي عن التوسع وتسبب حدوث نبضة قمية مفرطة الحركية، أي أن هذه النبضة تكون حادة وزائدة السعة. في حين تؤدي حالات فرط الحمل الضغطي (مثل التضيق الأبهري وفرط التوتر الشرياني طويل الأمد) إلى حدوث ضخامة بطينية ناجمة بشكل أساسي عن فرط النمو. وفي هذه الحالة، تكون ضربة القمة شديدة وكثيراً ما يكون بالإمكان كشف التقلص الأذيني (صوت رابع مجسوس). يؤدي اعتلال العضلة القلبية الضخامي بشكل مميز إلى إنتاج ضربة قمة مضاعفة أو ثلاثية. كما تؤدي أمهات دم البطين الأيسر إلى حدوث ضربة قمة أكبر من الطبيعي وذات حركية شاذة.

لا تكون نبضة البطين الأيمن مجسوسة عادة. وعند الشعور بنبضة فوق المنطقة جانب القصية اليسرى، تكون غالباً دليلاً على توسع أو فرط نمو بطيني أيمن. يمكن جس (أو رؤية) أمهات الدم الأبهرية في الثلمة فوق القص أو المسافة الوربية اليمنى الثانية. كما أن فرط التوتر الرئوي قد ينتج نبضة انقباضية مجسوسة في المسافة الوربية الثالثة وقد يترافق مع مكون رئوي مجسوس للصوت القلبي الثاني (P2). تنشأ نفخات ذات صوت أجش harsh murmurs من آفات قلبية خلقية أو دسامية وقد تكون مترافقة مع إحساس بالاهتزاز مجسوس (ارتعاشات thrills)، كما يحدث في التضيق الأبهري واعتلال العضلة القلبية الضخامي والفتحة بين البطينين.

## الإصغاء:

### التقنية:

يجب في الحالة المثالية أن يتم إصغاء القلب في غرفة هادئة مع كون المريض في وضعية مريحة مع كشف كامل الصدر. هنالك أصوات محددة في القلب يمكن سماعها بشكل أفضل عند استخدام إما قمع السماعة أو غشائها. حيث تسمع الأصوات منخفضة التواتر بشكل أفضل عند وضع القمع على جدار الصدر مع ضغط كافي فقط لمنع تسريب الصوت. وعند تطبيق مزيد من الضغط على القمع، ترشح الأصوات منخفضة التواتر خارجاً. في حين أن الأصوات عالية التواتر تسمع بشكل أفضل مع تطبيق الغشاء بشكل قاسي على جدار الصدر. وعند المريض ذو التوضع الطبيعي للقلب، توجد أربع مناطق رئيسية لإصغاء القلب. ويتم سماع نتائج عمل الدسام الأبهري أفضل ما يمكن في المسافة الوربية الثانية اليمنى. في حين تعتبر المسافة الوربية الثانية اليسرى هي الموضع المفضل لسماع نتائج عمل الدسام الرئوي. كما أن المسافة الوربية الرابعة اليسرى تعتبر مثالية لسماع الدسام مثلث الشرف، ويتم سماع الدسام التاجي أفضل ما يمكن في قمة القلب أو PMI. وحيث أن الشذوذات التشريحية (الخلقية والمكتسبة) يمكن أن تبدل موضع القلب في الصدر، تكون مناطق الإصغاء مختلفة بين المرضى بشكل كبير. على سبيل المثال، لدى مرضى انتفاخ الرئة emphysema، ينحرف القلب للأسفل وقد يكون الشرسوف هو أفضل منطقة لسماع أصوات القلب. أما في تشوه موضع القلب نحو الأيمن dextrocardia، فيكون القلب متوضعاً في نصف الصدر الأيمن وتكون مناطق الإصغاء معكوسة. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون الإصغاء في مناطق الإبط أو فوق الترقوة أو فوق الشوك الصدري مفيداً في بعض الحالات.

كما أن جعل المريض يميل للأمام أو يزفر أو يجري مناورات متعددة يمكن أن يفيد في إظهار أصوات قلبية خاصة (انظر الجدول 4-6 فيما بعد).

## أصوات القلب الطبيعية:

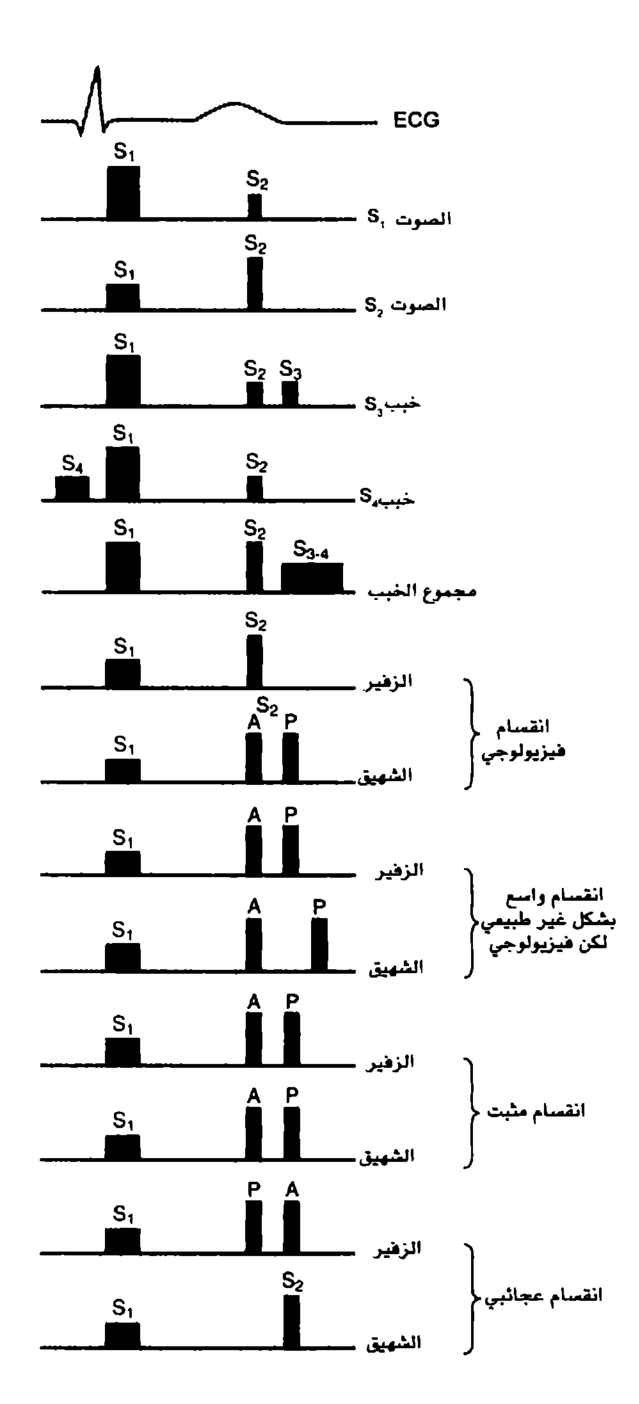
يسمى الصوتان القلبيان الرئيسيان اللذان يسمعان خلال الإصغاء القلبي بال S1 و S2. وهي أصوات عالية اللحن تنشأ من انغلاق الدسامات. يحدث ال S1 عند بداية الانقباض البطيني ويتوافق مع انغلاق الدسامات الأذينية البطينية. ويظهر عادة بشكل صوت وحيد رغم أنه في بعض الأحيان يمكن سماع المكونين الرئيسين له وهما M1 و T1 (اللذان يتوافقان مع انغلاق الدسام التاجي ومثلث الشرف، بالترتيب). يحدث ال M1 بشكل أبكر. ويعتبر الأعلى ضمن المكونين الاثنين، وتعتبر صدمة القمة هي الموضع المفضل لسماعه. ويكون S1 بطريقة ما أنعم ويسمع على الحافة اليسرى للقسم السفلي للقص. ينشأ الصوت القلبي الثاني عن انغلاق الدسامات نصف الهلالية. وينشأ المكونين الأساسيين له، A2 و P2، عن انغلاق الدسام الأبهري والرئوي. بالترتيب. ويمكن التمييز بينهم بسهولة. يكون ال A2 عادة أعلى من P2 ويسمع أفضل ما يمكن على الحافة اليمنى للقسم العلوي للقص. في حين يكون P2 أعلى ما يمكن فوق المسافة الوربية الثانية اليسرى. وخلال الزفير، يتم سماع الصوت الثاني عادة بشكل صوت وحيد. أما خلال الشهيق، يؤدي تزايد العود الوريدي نحو الجانب الأيمن من القلب وزيادة سعة السرير الوعائي الرئوي إلى تأخر في انغلاق الدسام الرئوي. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي التناقص الخفيف في العود الوريدي نحو البطين الأيسر إلى انغلاق باكر قليلا للدسام الأبهري. وبالتالي، يكون 'الانقسام الفيزيولوجي physiologic splitting' للصوت القلبي الثاني مع كون A2 يسبق P2 خلال الشهيق، ظاهرة تنفسية طبيعية.

أحيانا، قد تسمع أصوات قلبية إضافية لدى أشخاص طبيعيين. يمكن سماع الصوت القلبي الثالث (راجع المناقشة فيما بعد) لدى أطفال وبالغين شباب طبيعيين، والذي يسمى لديهم بال 'S3 الفيزيولوجي'، لكن نادرا ما يتم سماعه فوق عمر الأربعين سنة. ينشأ الصوت القلبي الرابع S4 عن الانقباض الأذيني العنيف ونادرا ما يكون مسموعا لدى الأشخاص الطبيعيين.

تعتبر النفخة murmur اهتزازا صوتيا ينشأ عادة عن زيادة غير طبيعية في المرور عبر دسام طبيعي أو عن مرور طبيعي عبر بنية أو دسام غير طبيعي. تكون النفخات 'البريئة' نفخات انقباضية دائما، وتكون عادة ناعمة وموجزة، ولا تترافق بالتعريف مع شذوذات في الجهاز القلبي الوعائي. وتنشأ عادة عن المرور عبر مساري مرور أبهرية أو رئوية طبيعية وتكون موجودة بنسبة كبيرة لدى الأطفال والبالغين الشباب. ولا تعتبر النفخات المترافقة لحالات عالية الجريان (الحمل، فقر الدم، الحمى، الانسمام الدرقي، الجهد) نفخات بريئة. بل تسمى نفخات 'فيزيولوجية' بسبب ترافقها مع حالات فيزيولوجية متبدلة. ولا تعتبر النفخات الانبساطية نفخات بريئة أو فيزيولوجية على الإطلاق.

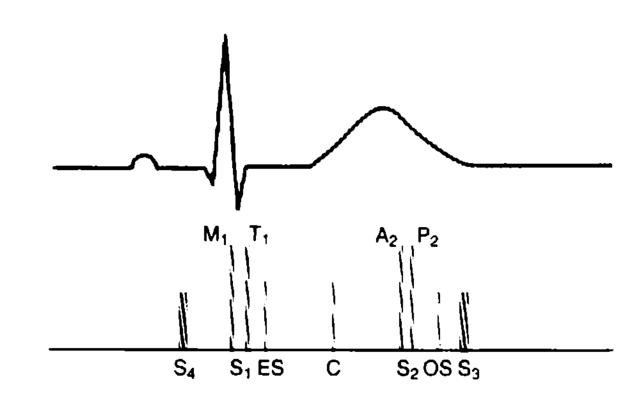
## أصوات القلب الشاذة: (الأشكال 4-3 و 4-4)

ترتبط الشذوذات في S1 و S2 مع شذوذات في شدتها (الجدول 4-4) أو شذوذات في انقسامها التنفسي (الجدول 4-5). وكما لاحظنا سابقا يعتبر الانقسام في ال S1 طبيعيا لكنه لا يلاحظ غالبا. ويصبح هذا الانقسام أكثر وضوحا في حالات حصار فرع الحزمة الأيمن أو تشوه إبستاين في الدسام مثلث الشرف، وذلك بسبب التأخر في انغلاق




**الشكل 4-3:** أصوات القلب الشاذة قد تكون متعلقة بشذوذ في الشدة أو بظهور شاذ لنظم الخبب gallop أو شذوذ في انقسام الصوت الثاني مع التنفس.

الدسام مثلث الشرف في هذه الحالات. يتم تحديد شدة S1 بشكل جزئي عبر حالة الانفتاح للدسامات الأذينية البطينية عند بدء الانقباض البطيني. فإذا بقيت هذه الدسامات مفتوحة بشكل واسع (كما يحدث في تسرع القلب أو قصر الفاصلة PR)، يكون الصوت الأول بارزاً. وبالعكس، عند وجود تطاول بالفاصلة PR، ينحرف الدسام التاجي نحو وضعية الانغلاق قبل بدء الانقباض البطيني وبالتالي يكون S1 الناتج ناعماً. وقد تختلف شدة ال S1 بوجود حصار قلبي من




**الشكل 4–4:** العلاقة بين الأصوات القلبية الزائدة والصوت القلبي الأول S1 والثاني S2 الطبيعيين. يتألف S1 من صوت إغلاق الدسام التاجي M1 ومثلث الشرف T1، رغم أنه غالباً ما يظهر بشكل صوت مفرد. يتألف S2 من صوت إغلاق الدسام الأبهري A2 والرئوي P2. ويمكن أن يتم التمييز بينهم بسهولة. يكون الصوت القلبي الرابع S4 عادة ناعماً ومنخفض اللحن ويسبق S1. يحدث صوت القذف الرئوي أو الأبهري ES بعد S1 بفترة قصيرة. قد تسمع قصفة click الانقباض (C) في انسدال الدسام التاجي في منتصف الانقباض أو نهاية الانقباض. وتسمع طقطقة snap الانفتاح (OS) في التضيق التاجي بعد الـ S2 بفترة قصيرة وتكون عالية اللحن. يحدث صوت غطسة plop الورم أو القرع knock التاموري بنفس الوقت وقد تختلط مع OS أو مع S3، والذي يكون ذو لحن أخفض ويحدث بوقت متأخر قليلاً.

نمط موبيتز I، الافتراق الأذيني البطيني، الرجفان الأذيني عندما تختلف العلاقة بين الانقباض الأذيني والبطيني. وفي التضيق التاجي مع دسام متكيف، يؤدي استمرار الممال الضغطي في نهاية الانبساط إلى المحافظة على وريقات الدسام التاجي مفتوحة نسبياً ويؤدي إلى صوت S1 عالي في بداية الانقباض. لكن في حالة التضيق التاجي الشديد، عندما يصبح الدسام التاجي متكلساً بشدة ويتناقص انحراف الوريقات، يصبح S1 ضعيفاً أو غائباً.

قد يكون S2 صاخباً في ارتفاع الضغط الشرياني الجهازي، وذلك بسبب إغلاق الدسام الأبهري البارز (A2 صاخباً)، أو في ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي، بسبب إغلاق الدسام الرئوي البارز ( P2). وعندما يكون الدسام الأبهري أو الرئوي متضيقاً، تتناقص القوة اللازمة لإغلاق الدسام، وبالتالي، يصبح A2 وP2 منخفضاً أو غير مسموع. وفي هذه الحالة، قد يبدو S2 مفرداً، حيث أنه في سياق التضيق الأبهري يؤدي تطاول مدة القذف في البطين الأيسر إلى تضييق مجال الانقسام الطبيعي لـ S2. وفي حالة التضيق الأبهري الشديد، قد يغيب الـ S2 بشكل كامل حيث أن القذف الطويل الأمد والنفخة المرافقة له يمكن أن تغطيان على S2. يحدث الانقسام الواسع لـ S2 مع التبدل التنفسي الطبيعي عندما يتأخر انغلاق الدسام الرئوي (بسبب حصار فرع الحزمة الأيمن، التضيق الرئوي) أو عندما يحدث انغلاق الدسام الأبهري بشكل باكر بسبب زيادة القذف السريع للحجم في البطين الأيسر (كما في القلس التاجي، الفتحة بين

**الجدول 4–4: شذوذات شدة أصوات القلب**

| | $S_1$ | $A_2$ | $P_2$ |
|---|---|---|---|
| منخفض: | تقاصر الفاصلة PR | فرط توتر شرياني جهازي | فرط توتر رئوي |
| | التضيق التاجي مع دسام متكيف | | رقة جدار الصدر |
| ناعم | تطاول الفاصلة PR | توسع أبهري | تضيق رئوي دسامي أو تحت دسامي |
| | قلس تاجي | تضيق مخرج الأبهر | |
| | سوء وظيفة البطين الأيسر | | |
| | تضيق تاجي مع دسام صلب | | |
| | سماكة جدار الصدر | | |
| متبدل | رجفان أذيني | تضيق أبهري متكلس | |
| | حصار قلبي | قلس أبهري | |

**الجدول 4–5: شذوذات انقسام S2**

| S2 مفرد | انقسام S2 واسع مع تبدل تنفسي طبيعي | انقسام S2 ثابت | انقسام S2 انتيابي |
|---|---|---|---|
| تضيق أبهري | حصار فرع حزمة أيمن | فتحة بين الأذينتين | حصار فرع حزمة أيسر |
| تضيق رئوي | سرعة بطينية يسرى | سوء وظيفة بطين أيمن شديدة | سرعة بطينية يمنى |
| فرط توتر شرياني جهازي | تضيق رئوي | | خناق، احتشاء عضلة قلبية |
| داء شرياني إكليلي | صمة رئوية | | تضيق أبهري |
| أية حالة يمكن أن تؤدي إلى انقسام S2 انتيابي | توسع مجهول السبب في الشريان الرئوي | | اعتلال عضلة قلبية ضخامي |
| | قلس تاجي | | قلس أبهري |
| | فتحة بين البطينين | | |

البطينين). ويكون الانقسام الثابت للـS2 الذي يحدث بشكل غير مرتبط مع التبدل التنفسي الطبيعي مميزاً للفتحة بين الأذينتين. كما يحدث أيضاً في قصور البطين الأيمن. يشير الانقسام الانتيابي (العجائبي) لـ S2 إلى انقلاب التسلسل الطبيعي للإغلاق بين الدسام الأبهري والرئوي ( أي أن P2 يسبق A2). وفي هذه الحالة، يكون هنالك S2 مفرد أثناء الشهيق وانقسام في الـ S2 أثناء الزفير. ويحدث ذلك بشكل أكثر شيوعاً عندما يكون هنالك تأخير في إغلاق الدسام الأبهري سواءً بسبب تأخر النقل الكهربائي إلى البطين الأيسر (كما في حصار فرع الحزمة الأيسر) أو بسبب تطاول أمد التقبض الميكانيكي للبطين الأيسر (كما في التضيق الأبهري واعتلال العضلة القلبية الضخامي).

يشير الصوت القلبي الثالث S3 (ويسمى أيضاً الخبب gallop الانبساطي البطيني)، إلى صوت منخفض اللحن يحدث بعد A2 بفترة قصيرة في منتصف الانبساط. وأفضل موضع لسماعه هو عند قمة القلب مع اتخاذ المريض للوضعية الجانبية اليسرى. يتم تمييز S3 المرضي عن S3 الفيزيولوجي فقط بوجود آفة قلبية مستبطنة. وكثيراً ما يتم سماعه في حالة سوء الوظيفة الانقباضية البطينية لأي سبب كان وغالباً ما يكون ناجماً عن دخول الدم إلى البطين خلال طور الامتلاء السريع للانبساط، أو عن تأثير البطين على جدار الصدر. إن الوسائل التي تزيد العود الوريدي تؤدي إلى بروز S3 في حين أن الوسائل التي تنقص العود الوريدي تجعل S3 أنعم. يمكن سماع صوت ثالث أيضاً في حالات فرط الحركية، حيث غالباً ما يكون ناجماً عن الامتلاء الانبساطي الباكر الزائد. تعتبر قمة القلب هي الموضع المفضل لسماع S3 البطيني الأيسر. في حين أن أفضل موضع سماع S3 البطيني الأيمن هو الحافة القصية السفلية اليسرى وتزداد شدته مع الشهيق. يكون توقيت S3 مشابهاً للصوت الناجم عن الأورام الأذينية (غطسة الورم tumor plop) والتهاب التامور العاصر (القرع knock التاموري) كما يمكن أن يختلط مع طقطقة الانفتاح opening snap لدسام تاجي متضيق.

تعتبر قمة القلب هي الموضع المفضل لسماع الصوت القلبي الرابع S4 (ويسمى أيضاً الخبب gallop الانبساطي الأذيني) مع استخدام قمع السماعة. وهو صوت منخفض اللحن ينجم عن القذف الفعال للدم من الأذينة إلى بطين غير مطاوع. ولذلك لا يكون موجوداً في سياق الرجفان الأذيني. يتم سماع هذا الصوت بشكل شائع لدى مرضى ضخامة البطين الأيسر لأي سبب كان (كما في ارتفاع التوتر الشرياني، التضيق الأبهري، اعتلال العضلة القلبية الضخامي) أو لدى مرضى نقص التروية العضلية القلبية الحاد وفي حالات فرط الحركية. وفي كثير من الأحيان يكون S4 مجسوساً أيضاً عند قمة القلب. أحياناً يكون S3 وS4 موجودين معاً لدى نفس المريض. وعند وجود تسرع قلبي أو تطاول الوصلة PR، يمكن أن يندمج S3 وS4 لإنتاج خبب مشترك.

لا يكون انفتاح الدسامات القلبية مسموعاً في الحالة الطبيعية. لكن، يمكن للدسامات الشاذة أن تنتج أصواتاً عند الانفتاح. عند وجود دسام أبهري ثنائي الشرف أوتضيق أبهري مع وريقات دسامية لينة متكيفة، يكون "صوت القذف ejection sound" مسموعاً عندما تنفتح الوريقات الدسامية إلى حدها الأقصى. وقد ينشأ صوت قذف مشابه من الدسام الرئوي المتضيق، وفي هذه الحالة، تنخفض شدة صوت القذف أثناء الشهيق. تتميز أصوات القذف هذه بأنها عالية اللحن، وتحدث باكراً أثناء الانقباض، وكثيراً ما يتلوها نفخة قذف نموذجية للتضيق الأبهري أو التاجي. يمكن سماع أصوات القذف هذه أيضاً في حالات فرط التوتر الشرياني الجهازي أو الرئوي. إلا أن الآلية الدقيقة لذلك ما تزال غير واضحة.

تسمى أصوات القذف التي تحدث في منتصف أو آخر الانقباض بقصفة click الانقباض، وكثيراً ما تكون مرافقة لانسدال الدسام التاجي. ومع انسدال الدسام التاجي الطويل الأمد ووصوله إلى الحد الأقصى من شذوذ التوضع نحو الأعلى، يؤدي إلى إنتاج قصفة عالية اللحن. قد نسمع عدة قصفات مع انسدال أقسام مختلفة من الدسام التاجي الوافر. وكثيراً ما يتلو هذه القصفة نفخة القلس التاجي. ويمكن للمناورات التي تنقص العود الوريدي أن تسبب حدوث القصفات في وقت أبكر خلال الانقباض وأن تجعل النفخة أطول (الجدول 4-6).

يمكن سماع صوت انفتاح الدسامات التاجي أو مثلث الشرف الشاذة بوجود تضيق دسامي رئوي، حيث يشار إلى الصوت بطقطقة الانفتاح opening snap، تسمع هذه "الطقطقة" فقط إذا كانت الوريقات الدسامية لينة ومتكيفة وتنشأ عن تقبب الوريقات فجأة خلال أوائل الانبساط. وتكون الفاصلة بين S2 وطقطقة الانفتاح ذات قيمة تشخيصية هامة، حيث أنه مع تزايد سوء التضيق وزيادة الضغط الأذيني، ينفتح الدسام التاجي بشكل أبكر خلال الانبساط، وتقصر الفاصلة بين S2 وطقطقة الانفتاح.

## النفخات:

كما ذكرنا سابقاً، تعتبر النفخات سلسلة من الاهتزازات الصوتية التي تنتج عندما يؤدي العبور الشاذ للدم عبر بنية قلبية طبيعية أو عبور الدم الطبيعي عبر بنية قلبية شاذة إلى جريان عنيف. وتكون هذه الأصوات أطول من أصوات القلب المعتادة ويمكن وصفها حسب شدتها، وتواترها (لحنها)، ونوعيتها ومدتها، ووقت حدوثها نسبة للانقباض والانبساط. يمكن تقسيم شدة نفخة حسب سلم من الدرجة 1 إلى الدرجة 6 (الجدول 4-7). وبشكل عام، تكون النفخات من الدرجة 4 أو أكثر مترافقة مع ارتعاش قابل للجس. ولا يكون علو النفخة عادة مرتبطاً بالضرورة مع شدة الشذوذ المستبطن. على سبيل المثال، يكون المرور عبر فتحة بين الأذينتين كبيرة صامتاً عادة، في حين أن المرور عبر فتحة بين البطينين صغيرة يترافق غالباً مع نفخة عالية الصوت. وتتعلق النفخات عالية التواتر بزيادة سرعة الجريان في موضع الجريان العنيف. ومن المهم جداً ملاحظة نمط أو شكل النفخة (أي تصاعدية، تصاعدية تنازلية، تنازلية، مستوية). بالإضافة إلى موضع الشدة العظمى ونمط انتشار النفخة. وهنالك العديد من المناورات الفيزيولوجية يمكن أن تفيد في تمييز طبيعة نفخة معينة (راجع الجدول 4-6).

يمكن تقسيم النفخات إلى ثلاث أصناف، انقباضية، انبساطية، مستمرة (الجدول 4-8). كما يمكن أن تنجم عن شذوذات في الجانب الأيمن أو الأيسر من القلب. وتكون نفخات الجانب الأيمن أكثر علواً بعد الشهيق، وذلك بسبب التزايد الناجم في العود الوريدي، في حين أن نفخات الجانب الأيسر لا تتأثر نسبياً بالتنفس. ويمكن تقسيم النفخات الانقباضية إلى نفخات نمط القذف ejection-type ونفخات القلس regurgitant. تعكس نفخات القذف مروراً عنيفاً عبر الدسام الأبهري أو الرئوي. وهي تبدأ بعد S1 بوقت قصير، وتزداد شدتها مع زيادة سرعة الجريان، ومن ثم تنخفض هذه الشدة مع تناقص السرعة (تصاعدية-تنازلية crescendo- de crescendo). ومن الأمثلة على نفخات نمط القذف هنالك النفخات البريئة ونفخة التصلب الأبهري ونفخة التضيق الأبهري ونفخة التضيق الرئوي

**الجدول 4–6: تأثيرات المناورات الفيزيولوجية على الحوادث الإصغائية**

| المناورة | التأثيرات الفيزيولوجية الرئيسية | التبدلات الإصغائية المفيدة |
|---|---|---|
| التنفس | زيادة العود الوريدي مع الشهيق | زيادة نفخات وخبب القلب الأيمن مع الشهيق. |
| | | انقسام الـ S2 (راجع الشكل 4–3) |
| مناورة فالسالفا (الطور I، ارتفاع BP بدئي | انخفاض BP، والعود الوريدي وحجم LV(الطور II) | ارتفاع HCM |
| | | تناقص AS، MR |
| يتلوه انخفاض BP بالطور II) | | طقطقة MVP باكراً في الانقباض، تطاول النفخة |
| | انخفاض العود الوريدي | زيادة HCM |
| الوقوف | انخفاض حجم LV | تناقص AS، MR |
| | | طقطقة MVP باكراً في الانقباض، تطاول النفخة |
| | ازدياد العود الوريدي | زيادة AS، MR، AI |
| جلوس القرفصاء | زيادة المقاومة الوعائية المحيطية | تناقص HCM |
| | زيادة حجم LV | طقطقة MVP متأخرة، تقاصر النفخة |
| | زيادة الضغط الشرياني | زيادة أصوات الخبب |
| الجهد متساوي الطول ( الإمساك باليد) | زيادة النتاج القلبي | زيادة MR، AI، MS |
| | | تناقص AS، HCM |
| | زيادة الامتلاء البطيني | زيادة AS |
| | زيادة التقلصية | تبدل طفيف في MR |
| بعد PVC أو الوصلة R-R المتطاولة | تناقص الضغط الشرياني | زيادة HCM، AS، MS |
| | زيادة النتاج القلبي | تناقص AI، MR، نفخة أوستن فلنت |
| نترات النشاء | تناقص حجم LV | طقطقة MVP باكراً في الانقباض، تطاول النفخة |
| | زيادة الضغط الشرياني | زيادة MR، AI |
| | تناقص النتاج القلبي | تناقص AS، HCM |
| الفينل إفرين | زيادة حجم LV | طقطقة MVP متأخرة، تقاصر النفخة |

AI= القصور الأبهري، AS، التضيق الأبهري، BP= الضغط الشرياني، HCM= اعتلال العضلة القلبية الضخامي، LV= البطين الأيسر، MR= القلس التاجي، MS= التضيق التاجي، MVP= انسدال الدسام التاجي، PVC= التقلصات البطينية الباكرة، R-R= الفاصلة بين الموجات R على EKG.

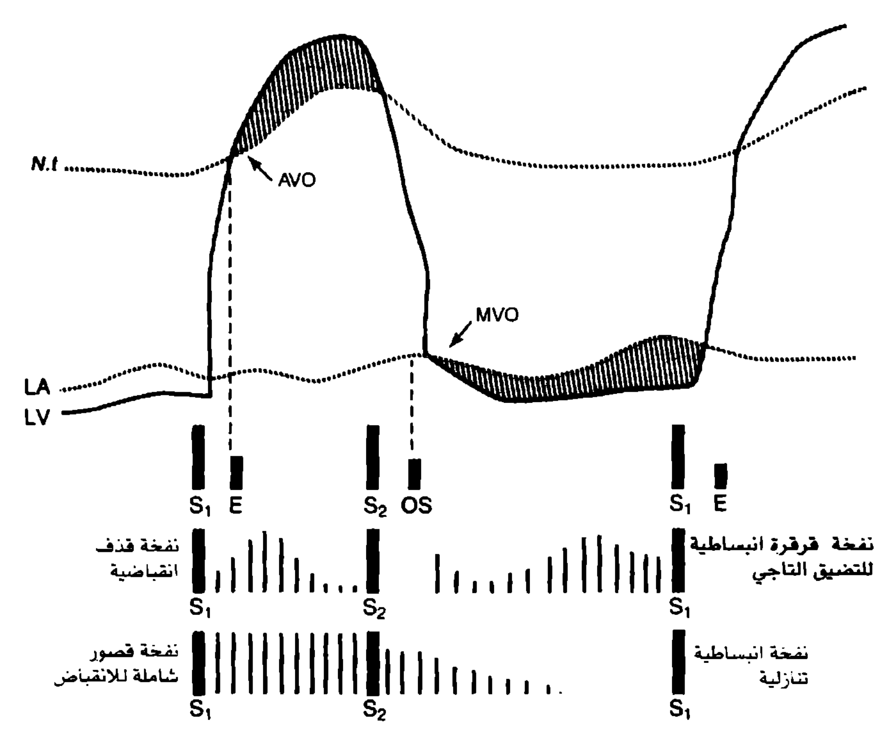
**الجدول 4–7: جهاز تحديد درجة شدة النفخات**

| | |
|---|---|
| الدرجة 1 | نفخة بالكاد مسموعة |
| الدرجة 2 | نفخة ذات شدة متوسطة |
| الدرجة 3 | نفخة عالية، لا يوجد ارتعاش |
| الدرجة 4 | نفخة عالية مع ارتعاش |
| الدرجة 5 | نفخة عالية جداً، ويجب أن تكون السماعة على الصدر لسماعها، ويمكن سماعها من الخلف |
| الدرجة 6 | نفخة مسموعة دون وضع السماعة على الصدر |

نفخة اعتلال العضلة القلبية الضخامي. وتكون النفخات البريئة ونفخات التصلب الأبهري قصيرة المدة ولا تنتشر. في حين أن مدة نفخات التضيق الأبهري أو الرئوي تختلف حسب شدة التضيق. وكلما كان التضيق أكثر شدة، كلما أصبحت النفخة أطول وأصبح الوقت اللازم للوصول إلى ذروة الشدة أطول (أي نفخة ذات ذروة باكرة، متوسطة، ومتأخرة). عادة ما تكون نفخة التضيق الأبهري ذات صوت أجش، وتنتشر إلى الشرايين السباتية، وأحياناً قد تنتشر إلى قمة القلب (ظاهرة غالافاردين). قد تختلط نفخة اعتلال العضلة القلبية الضخامي مع نفخة التضيق الأبهري، لكنها لاتنتشر إلى السباتين، وهي النفخة الوحيدة التي تصبح أعلى مع تناقص العود الوريدي.

عادة ما تستمر نفخات القلس الانقباضية الكلاسيكية في القلس التاجي (MR) وقلس مثلث الشرف (TR) عبر كامل الانقباض (شاملة للانقباض holosystolic)، وذات نمط مسطح، وتنتهي عند S2، لكن في MRالحاد، قد تكون النفخة محصورة في أوائل الانقباض، كما أنها قد تكون ذات نمط تنازلي نوعاً ما. وعندما يكون MR تالياً لانسدال الدسام التاجي، تبدأ في منتصف – أواخر الانقباض وقد تسبقها طقطقة الدسام التاجي. يمكن للفتحة بين البطينين أن تؤدي أيضاً إلى حدوث نفخات شاملة لزمن الانقباض، إلا أن الفتحة الصغيرة العضلية يمكن أن تحدث نفخة محدودة في أوائل الانقباض.

تنجم النفخات الانبساطية الباكرة عن القصور الأبهري أو الرئوي، وتكون ذات نمط تنازلي. إن مدة استمرار النفخة تعكس الإزمان، حيث تسمع نفخة قصيرة في القصور الأبهري الحاد. في حين أن القصور الأبهري المزمن قد ينتج نفخة تشمل كامل الانبساط. وتشير نفخة غراهام ستيل إلى نفخة قصور رئوي في سياق ارتفاع توتر رئوي. وتنجم النفخات في منتصف الانبساط عادة عن تضيق التاجي أو مثلث الشرف، وتكون ذات لحن منخفض، وتدعى القرقرة rumble الانبساطية. وقد تسمع نفخات مشابهة في الأورام المخاطية myxomas الأذينية أو عند وجود جريان انبساطي متزايد عبر دسام غير مسدود تاجي أو مثلث الشرف، كما يلاحظ في الفتحة بين الأذينيتين أو البطينين أو مع MR أو TR الشديد. كما أن القصور الأبهري المزمن




**الشكل 4-5:** النفخات والأصوات غير الطبيعية المتعلقة بسوء وظيفة دسامية متزامنة مع مخطط ضغوط الأذينة اليسرى LA والبطين الأيسر LV والأبهر. AVO= انفتاح الدسام الأبهري. E= طقطقة الانفتاح للدسام الأبهري. MVO= انفتاح الدسام التاجي. OS. قصفة الانفتاح للدسام التاجي تشير المناطق المظللة إلى معالات الضغط عبر الدسام الأبهري خلال الانقباض أو الدسام التاجي خلال الانبساط. والتي تُميِّز التضيق الأبهري والتضيق التاجي بالترتيب.

الشديد يمكن أيضاً أن يحدث قرقرة انبساطية. وذلك بسبب الإغلاق الباكر للدسام التاجي (نفخة أوستن فلنت). تعكس النفخات الانبساطية المتأخرة تزايداً قبل انقباضي لنفخات منتصف الانبساط، وذلك بسبب تزايد الجريان التاجي أو مثلث الشرف بعد التقلص الأذيني.

تشير النفخات المستمرة إلى نفخات تستمر عبر كامل فترة الانقباض وتمتد ضمن الفترة الباكرة من الانبساط على الأقل. ويطلق عليها تعبير نفخات آلية machinery وتنجم عن الجريان المستمر من وعاء أو حجرة ذات ضغط مرتفع إلى وعاء أو حجرة ذات ضغط منخفض. ويؤدي تشوه بقاء القناة الشريانية إلى حدوث هذه النفخة الكلاسيكية المستمرة.

## أصوات قلبية أخرى:

تحدث الاحتكاكات rubs التامورية في سياق التهاب التامور. وهي أصوات خربشة ذات لحن أجش تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى مع ميل المريض للأمام وحبس نفسه في نهاية الزفير. ويملك صوت الاحتكاك التاموري في الحالة النموذجية ثلاث مكونات تتوافق مع الانقباض الأذيني والانقباض البطيني والانبساط البطيني، رغم أنه في كثير من الأحيان لا يسمع سوى مكون واحد أو اثنين منها. كما أن التخريش الموضعي للجنبة المحيطة يمكن أن يؤدي إلى حدوث احتكاكات جنبية مرافقة (احتكاك جنبي تاموري)، والتي تتبدل مع التنفس.

تعتبر النفخات الوريدية (أو الهمهمة hums الوريدية) موجودات ثابتة عالمياً لدى الأطفال. كما أنها تكون موجودة بشكل متكرر لدى البالغين، خاصة خلال الحمل، أو في سياق الانسمام الدرقي أو فقر الدم. وتعتبر قاعدة العنق أفضل موضع لسماعها مع تدوير رأس المريض إلى الاتجاه المعاكس، ويمكن إنهاؤها بالضغط اللطيف فوق الوريد.

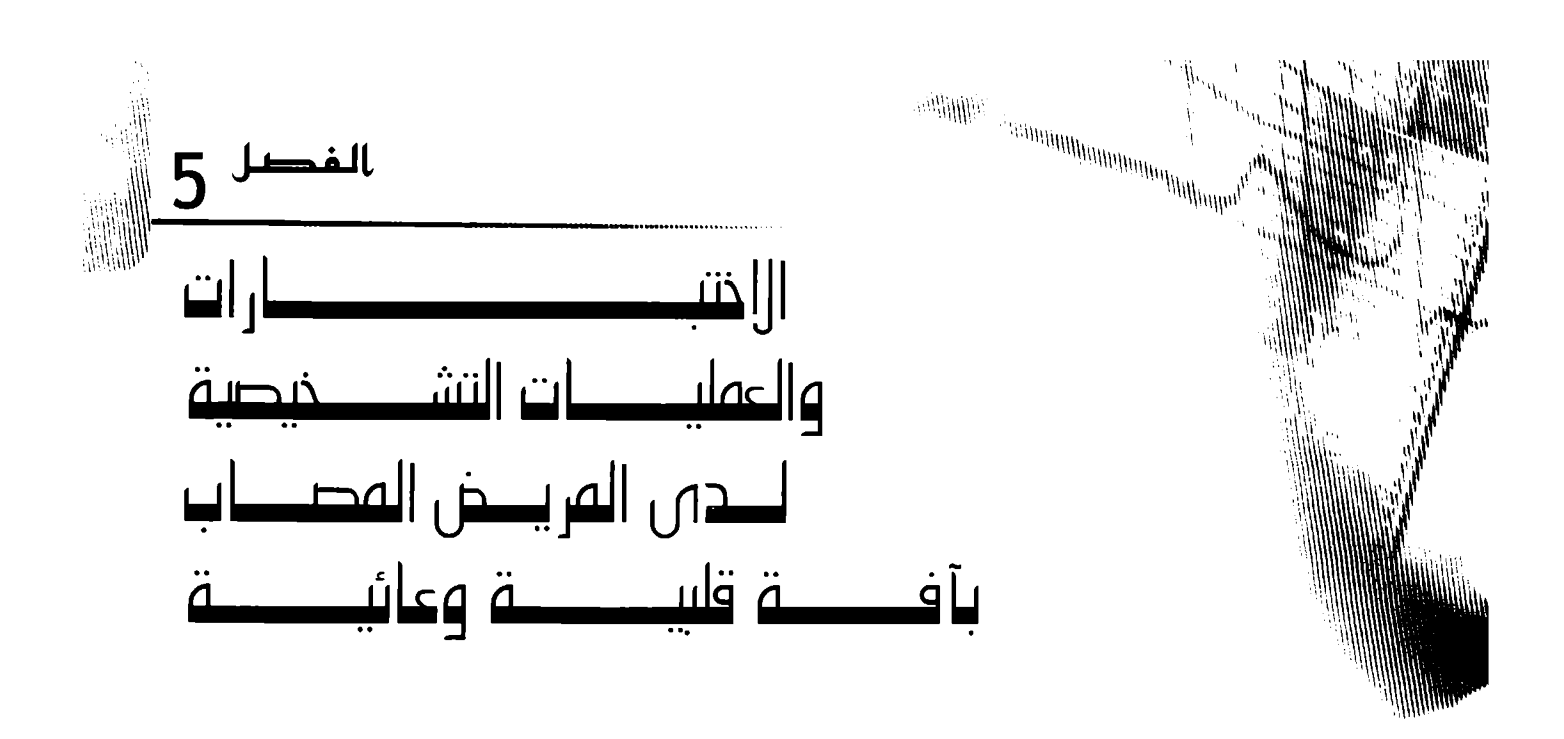
## أصوات البدائل القلبية:

تؤدي الدسامات الصنعية البديلة إلى إحداث موجودات إصغائية مميزة. وتؤدي الدسامات الصنعية الحيوية البقرية أو الخنزيرية إلى إنتاج أصوات قلبية مشابهة للأصوات القلبية الأصلية. لكن وبسبب كون هذه الدسامات أصغر من الدسامات الأصلية. غالباً ما تكون مترافقة مع نفخات ( نفخة القذف البطينية عندما توضع في الموضع الأبهري والقرقرة الانبساطية عندما توضع في الموضع التاجي). تؤدي الدسامات الميكانيكية إلى إحداث أصوات واضحة حادة عالية اللحن ترتبط بانفتاح وانغلاق الدسام. وفي دسامات الكرة والقفص ball-in-cage (مثل دسام Starr-Edwards ) يكون صوت الانفتاح أعلى من صوت الانغلاق. في حين أن صوت الإغلاق يكون أعلى في جميع بقية الدسامات الصنعية الأخرى (مثل Bjork-shilcy وSt.Jude). تؤدي هذه الدسامات أيضاً إلى إنتاج نفخات نمط القذف. ومن المهم الاستماع إلى كل الأصوات الصنعية المتوقعة لدى مرضى الدسامات الصنعية لأن سوء وظيفة هذه الدسامات يمكن تحديدها

الجدول 4–8: تصنيف النفخات القلبية

| الزمن | الصنف | الوصف | الآفات المميزة |
|---|---|---|---|
| انقباضية | قذف | تبدأ في أوائل الانقباض. قد تستمر إلى منتصف أو أواخر الانقباض. | تضيق ابهري دسامي وفوق دسامي وتحت دسامي |
| | | نمط تصاعدي. تنازلي | اعتلال العضلة القلبية الضخامي |
| | | غالباً ما تكون ذات نمط أجش | التضيق الرئوي |
| | | | التوسع الشرياني الأبهري أو الرئوي |
| | | | الدسام الأبهري المشوه لكن غير المسدود. |
| | | | زيادة الجريان عبر الدسامي (القلس الأبهري، حالات فرط الحركية. الفتحة بين الأذينتين، نفخة الجريان الفيزيولوجي) |
| | شاملة للانقباض | تستمر عبر الانقباض | القلس التاجي |
| | | ذات شدة واحدة نسبياً | قلس مثلث الشرف |
| | | | الفتحة بين البطينين |
| | متأخرة | بدء ومدة متبدلة، وغالباً ما تسبق بطقطقة عدم القذف | انسدال الدسام التاجي |
| انبساطية | باكرة | تبدأ مع A2 أو P2 | القلس الأبهري |
| | | نمط تنازلي مع مدة متبدلة | القلس الرئوي |
| | | غالباً ما تكون عالية اللحن، هجومية | |
| | متوسطة | تبدأ بعد S2، غالباً بعد طقطقة انفتاح | التضيق التاجي |
| | | قرقرة منخفضة اللحن تسمع أفضل بواسطة قمع السماعة | تضيق مثلث الشرف |
| | | أعلى مع الجهد والوضعية الجانبية اليسرى | زيادة الجريان عبر الدسامات الأذينية البطينية ( قلس التاجي، قلس مثلث الشرف، الفتحة بين الأذينتين) |
| | | أعلى في بداية الانبساط | |
| | متأخرة | تزايد قبل انقباضي لنفخة أواسط الانبساط | التضيق التاجي |
| | | | تضيق مثلث الشرف |
| | | | بقاء القناة الشريانية |
| مستمرة | | مكونات انقباضية وانبساطية | الناسور الأذيني البطيني الإكليلي |
| | | نفخات آلية | تمزق أم دم جيب فالسالفا إلى داخل البطين أو الأذينة اليمنى |
| | | | النفخة الثديية |
| | | | الهمهمة الوريدية |

في البدء بتبدل في شدة أو نوعية أصوات القلب أو في حدوث نفخات جديدة أو تبديل في النفخات الموجودة.



الفصل 5

# الاختبارات والعمليات التشخيصية لدى المريض المصاب بآفة قلبية وعائية

## صورة الصدر الشعاعية:

تشكل صورة الصدر الشعاعية chest radiography جزءاً هاماً في التقييم القلبي وتؤمن معلومات قيمة فيما يختص ببنية ووظيفة القلب والرئتين والأوعية الكبيرة. ويتضمن الفحص الروتيني صورة بالوضعية الخلفية الأمامية وصورة بالوضعية الجانبية (الشكل 5-1).

في الصورة الخلفية الأمامية. يمكن أن تكون الضخامة القلبية موجودة عندما يكون القطر المعترض للظل القلبي أكبر من القطر المعترض للصدر. وقد يظهر القلب متضخماً بشكل زائف عندما يكون ذو توضع أفقي (كما في حالة سوء نفخ الرئتين، أو عندما يكون هنالك بروز أمامي خلفي للفلم مما يؤدي إلى تكبير ظل القلب). ويمكن توقع وجود ضخامة أذينية عندما تكون حافة القلب الأيسر مستقيمة أو تبرز نحو الأيسر. بالإضافة إلى ذلك. قد تنبسط القصبة الرئيسية بشكل واسع. وتظهر بقعة دائرية أو كثافة مضاعفة على ظل القلب. ويمكن أيضاً توقع ضخامة الأذينة اليمنى عندما تبرز حافة القلب الأيمن نحو الأيمن. وتؤدي ضخامة البطين الأيمن إلى تبدل موضع القمة نحو الأسفل والوحشي. وتشير القمة المدورة متغيرة الموضع إلى ضخامة بطينية. ويتم تقييم ضخامة البطين الأيمن بأفضل ما يمكن على الصورة الجانبية وقد تكون موجودة عندما تحتل حافة البطين الأيمن أكثر من ثلث المسافة خلف القص بين الحجاب وقمة الصدر.

قد يتوسع قوس الأبهر والأبهر الصدري ويصبح متعرجاً لدى مرضى التصلب العصيدي الشديد، وارتفاع الضغط طويل الأمد، وتسلخ الأبهر. كما يحدث توسع الشرايين الرئوية الدانية عندما يرتفع الضغط الرئوي وتزداد المقاومة الوعائية الرئوية. وقد تؤدي الحالات المرضية المترافقة مع زيادة جريان الدم الشرياني الرئوي مع وجود مقاومة وعائية طبيعية (كما في الفتحة بين البطينين) إلى توسع الشرايين الرئوية الدانية والقاصية.

يؤدي الاحتقان الوريدي الرئوي الناجم عن ارتفاع الضغط في القلب الأيسر إلى إعادة توزع الجريان الدموي في الرئتين ونتوء الأوعية القمية. ويمكن أن يؤدي نتح السائل إلى داخل المسافة الخلالية إلى وجود سائل في الشقوق وعلى طول المحيط الأفقي للساحتين الرئويتين السفليتين (خطوط كيرلي B). ومع استمرار زيادة الضغط الوريدي، يتجمع السائل في المسافة السنخية، والذي يفضل التجمع باكراً في الثلثين الداخليين للساحتين الرئويتين، مما يؤدي إلى منظر الفراشة butterfly المميز.

يمكن للتنظير الومضاني أو الأفلام البسيطة أن تميز تكلساً شاذاً يصيب التامور والشرايين الكلوية والأبهر والدسامات. كذلك، يمكن أن يكون التنظير الومضاني أداة في تقييم وظيفة الدسامات الصنعية الميكانيكية.

سوف تتم مناقشة العلامات الشعاعية النوعية للآفات الولادية والدسامية فيما بعد ضمن الأقسام المتخصصة.

## تخطيط القلب الكهربائي:

يعكس تخطيط القلب الكهربائي electrocardiography (ECG) الفعالية الكهربائية للقلب المسجلة عبر مساري جلدية. وتنعكس هذه الموجة من الفعالية الكهربائية بتسلسل من الانحرافات على ECG (الشكل 5-2). تعكس الوحدة الأفقية الزمن، حيث أنه، وعلى ورقة قياسية، تكون السرعة 25 مم/ثا (يشير كل صندوق صغير 1 ملم إلى 0.04 ثانية، في حين يشير كل صندوق كبير 5 ملم إلى 0.20 ثانية). في حين تعكس الوحدة الشاقولية السعة (10ملم = 1 ميلي فولت). ويمكن حساب المعدل القلبي من تقسيم عدد الصناديق الكبيرة بين المعقدات (الفاصلة R-R) على 300.

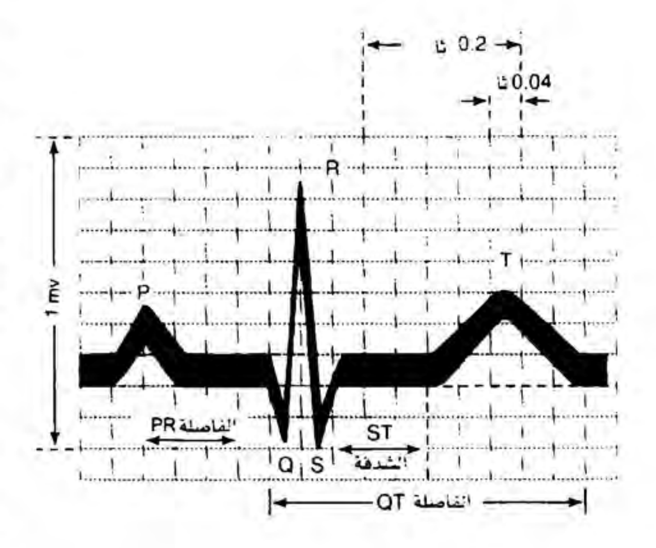
في القلب الطبيعي، تنشأ النبضة الكهربائية في العقدة الجيبية الأذينية (SA) وتنتقل عبر الأذينات. وباعتبار أن نزع استقطاب العقدة الجيبية الأذينية يكون ضعيفاً جداً بحيث لا يكشف على سطح ECG، لذلك، يشير الانحراف الأول منخفض السعة على سطح ECG إلى التفعيل الأذيني ويسمى *الموجة P*. وتعرف الفاصلة بين بداية الموجة P والانحراف السريع التالي (المركب QRS) بالفاصلة PR وتعكس بشكل رئيسي الزمن الذي تستغرقه النبضة في السفر عبر العقدة الأذينية البطينية (AV). وتتراوح الفاصلة PR الطبيعية عادة بين 0.12-0.20 ثانية.




الشكل 5-1: مظهر ترسيمي لأقسام القلب. ويمكن تمييز الخطوط على صورة صدر روتينية. A: صورة خلفية أمامية للصدر. B: صورة جانبية للصدر. Ao= الأبهر. LA= الأذينة اليسرى. LV= البطين الأيسر. PA= الشريان الرئوي. RA= الأذينة اليمنى. RV= البطين الأيمن.

وتشير الفاصلة PR التي تتجاوز 0.20 ثانية إلى حصار العقدة الأذينية البطينية.

حالما تنتقل موجة نزع الاستقطاب عبر العقدة الأذينية البطينية، يتم نزع استقطاب النسيج العضلي القلبي البطيني وفق تسلسل أربع أطوار. في البدء، يتم نزع استقطاب الحاجز بين البطينين من الأيسر إلى الأيمن. يتلو ذلك نزع استقطاب البطين الأيمن والجدار السفلي من البطين الأيسر، ومن ثم قمة القلب والأقسام المركزية من البطين الأيسر. وأخيراً يتم نزع استقطاب قاعدة والجدار الخلفي للبطين الأيسر. يؤدي نزع الاستقطاب البطيني إلى مركب عالي السعة على




الشكل 5-2: مركب تخطيط القلب الطبيعي ECG مع تعليم الموجات والفواصل.

سطح ECG يسمى المركب QRS. يشير الانحراف للأسفل الأول من هذا المعقد إلى الموجة Q، في حين أن الانحراف للأعلى الثاني يشير إلى الموجة R، ويشير الانحراف للأسفل التالي إلى الموجة S. وقد نجد لدى بعض الأشخاص انحراف ثاني للأعلى بعد الموجة S يعرف باسم *الموجة P الأولية prime P* (P'). وتبلغ المدة المعتادة للمركب QRS أقل من 0.10 ثانية. وعادة ما تكون المركبات التي تتجاوز مدتها 0.12 ثانية تالية لبعض أشكال تأخر النقل بين البطيني.

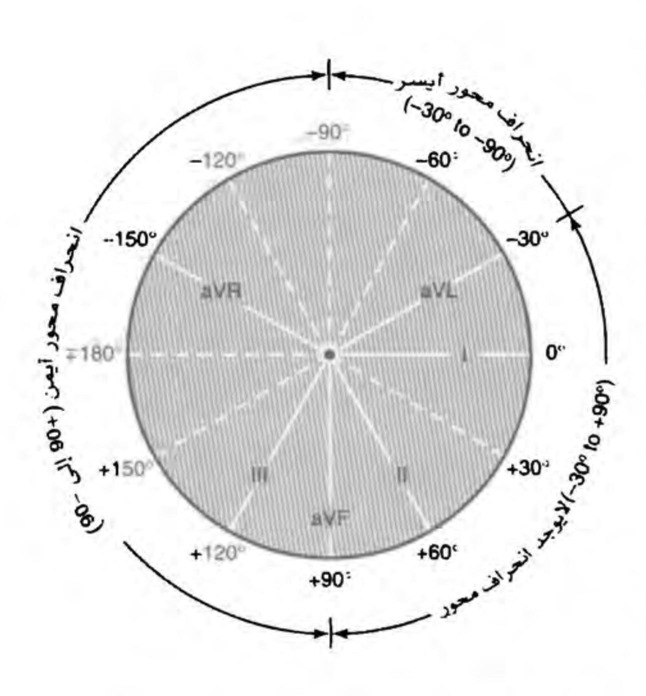
تشير الشدفة متساوية الكهربائية بعد المركب QRS إلى الشدفة ST وهي تعكس فترة قصيرة تكون فيها بعض الفعالية القلبية ضمن القلب. ويكون الاتصال بين نهاية المركب QRS وبداية الشدفة ST هو المفصل J. ويبرز انحراف للأعلى بعد الشدفة ST هو الموجة T التي تشير إلى عودة الاستقطاب البطيني. وتقاس الفاصلة QT من بداية المركب QRS وحتى نهاية الموجة T. وتشير إلى مدة زوال الاستقطاب البطيني وعودته. وتتبدل الفاصلة QT مع تبدلات النظم القلبي. وتكون ضمن المجال الطبيعي 0.35-0.44 ثانية عند وجود نظم قلبي طبيعي يتراوح بين 60-100 ضربة/د. أما في حالات النظم القلبي الذي يكون خارج هذا المجال، يمكن حساب الفاصلة QT من المعادلة: QT = QTC (ثانية) / (الفاصلة R-R ) 2/1 (ثانية). ولدى بعض الأشخاص، قد تلاحظ موجة U منخفضة السعة بعد الموجة T. وما تزال سببيتها غير معروفة.

يتألف تخطيط القلب الكهربائي القياسي من 12 اتجاه، وهي 6 اتجاهات للأطراف ( I و II و III و aVR و aVL و aVF ) و6 اتجاهات صدرية أو حول قلبية ( V1 حتى V6). وتشير الفعالية الكهربائية المسجلة على كل اتجاه إلى جهة وسعة القوة الكهربائية كما تشاهد من موضع هذا الاتجاه بشكل خاص. وتظهر الفعالية الكهربائية المتوجهة نحو اتجاه معين بانحراف للأعلى. في حين تظهر النبضة الكهربائية المبتعدة عن اتجاه ما بانحراف للأسفل. ورغم أن




الشكل 5-3: تخطيط القلب الطبيعي ذو 12 اتجاه

الاتجاه العام للفعالية الكهربائية يمكن تحديده من قبل أي موجة موصوفة سابقاً. إلا أن محور QRS الوسطي يعتبر الأكثر فائدة سريرياً ويمكن تحديده بفحص الاتجاهات الستة للأطراف. ويشير الشكل 5-4 إلى مثلث إينتهوفن وقطبية كل من الاتجاهات الستة للأطراف بالنسبة لـ ECG القياسي. توضع المساري الجلدية على كلا الذراعين والساقين مع قيام الساق اليمنى بدور الأرض. وتكون الاتجاهات I و II و III اتجاهات ثنائية القطب وتعكس الفعالية الكهربائية بين اتجاهين. حيث يعكس الاتجاه I الفعالية بين الكهربائية بين الذراعين اليمنى واليسرى (الذراع اليسرى إيجابية)، والاتجاه II بين الذراع اليمنى والساق اليسرى (الساق اليسرى إيجابي)، والاتجاه III بين الذراع اليسرى والساق اليسرى (الساق اليسرى إيجابي). وتشير الاتجاهات aVR و aVL و aVF إلى الاتجاهات الإضافية. ومع هذه الاتجاهات، سوف يكون المركب QRS إيجابياً أو ذو انحراف مسيطر للأعلى عندما تكون القوة الكهربائية موجهة نحو الذراع اليمنى بالنسبة لـ aVR ونحو الذراع اليسرى بالنسبة لـ aVL ونحو القدم اليسرى بالنسبة لـaVF. تقوم هذه الاتجاهات الستة بتشكيل مستوى جبهي سداسي المحاور مع فواصل قوسية بدرجة -30. يتراوح محور QRS الطبيعي من -30 حتى +90. ويشير المحور الذي يكون أكثر سلبية من -30 إلى انحراف محور أيسر في حين أن المحور الذي يكون أكثر إيجابية من +90 يشير إلى انحراف محور أيمن. وبشكل عام، يشير مركب QRS إيجابي في الاتجاهات I وaVF إلى محور QRS طبيعي بين الدرجة 0 و 90.




**الشكل 5-4:** مخطط مرجعي سداسي المحاور لتحديد محور المستوى الجبهي. وتظهر القيم الشاذة لانحراف المحور QRS الأيمن والأيسر.

يتم وضع الاتجاهات حول القلبية الستة (V1 حتى V6) على جدار الصدر الأمامي. وتؤدي الفعالية الكهربائية المتوجهة نحو هذه الاتجاهات إلى انحراف إيجابي على مخطط ECG. وتكون الاتجاهات V1 و V2 هي الأقرب إلى البطين الأيمن والحاجز بين البطينين. في حين أن الاتجاهات V5 و V6 تكون الأقرب عادة إلى الجدران الأمامية

والأمامية الجانبية للبطين الأيسر. في الحالة العادية، تكون هنالك موجة R صغيرة على الاتجاه V1 تعكس نزع الاستقطاب الحاجزي وموجة S عميقة تعكس سيطرة تفعيل البطين الأيسر. ومن V1 إلى V6، تصبح الموجات R أكبر (والموجات S أصغر) بسبب أن القوى المسيطرة الموجهة في هذه الاتجاهات تنشأ من البطين الأيسر.

## أنماط شاذة لـ ECG:

### شذوذات الحجرات والضخامة البطينية:

تكون الموجة P نحو الأعلى عادة في الاتجاهات I و II و F، ومقلوبة في aVR، وثنائية الطور في V1. ويتميز الاضطراب في الأذينة اليسرى (يعرف بأنه ضخامة أو فرط نمو أو زيادة جهد الجدار) بموجة P عريضة في II ( أكبر أو تساوي 0.12 ثانية) ومكون انتهائي مقلوب بشكل عميق في V1. ويظهر اضطراب الأذينة اليمنى عندما تكون الموجات في اتجاهات الأطراف مؤنفة وذات ارتفاع 2.5 مم أو أكثر.

قد يؤدي فرط نمو البطين الأيسر إلى زيادة فولتاج QRS، وتوسع بسيط في مركب QRS، وانحراف داخلي متأخر، وانحراف محور أيسر، وشذوذات في الشدفات ST-T. وهنالك العديد من المعايير المختلفة ذات حسلسية ونوعية متبدلة لكشف فرط نمو البطين الأيسر. ويظهر أكثر هذه المعايير استخداماً في الجدول 5-1.

يتميز فرط نمو البطين الأيمن بموجات R طويلة في V1 حتى V3، وموجات S عميقة في الاتجاهات I، aVL و V5 و V6، مع انحراف محور أيمن. ولدى مرضى ارتفاع التوتر الرئوي المزمن (كما في الداء الرئوي المزمن) قد نجد تشاركاً بين شذوذات على ECG تعكس إمراضية في الجانب الأيمن وتتضمن شذوذات أذينة يمنى، فرط نمو بطيني أيمن، انحراف محور أيمن. وقد تشير تبدلات ECG لدى مرضى الصمة الرئوية الحادة إلى إجهاد بطين أيمن وتتضمن انحراف محور أيمن وحصار جزئي أو تام لفرع الحزمة الأيمن وموجات S في I و II و III، وانقلاب الموجة T في V1 حتى V3.

### حالات تأخير النقل داخل البطينات:

يتألف جهاز النقل البطيني من فرعين أساسيين اثنين هما الحزمة اليمنى واليسرى. وتنقسم الحزمة اليسرى أيضاً إلى حزمتين فرعيتين أمامية وخلفية. ويمكن أن يحصل حصار النقل في أي من هاتين الحزمتين الرئيسيتين أو الفرعيتين (الجدول 5-2).

يؤدي حصار الحزمة الفرعية إلى تبدل في تسلسل التفعيل البطيني لكنه لا يزيد من زمن النقل الكلي (تبقى مدة QRS < 0.010 ثانية). يعتبر حصار الحزمة الفرعية الأمامية اليسرى من الشذوذات الشائعة نسبياً على ECG وكثيراً ما يترافق مع حصار حزمة يمنى. يشاهد شذوذ النقل هذا عندما يكون هنالك انحراف محور أيسر شديد (أقل من -45 درجة). وتكون الموجة R أكبر من الموجة Q في الاتجاه I و aVL، وتكون الموجة S أكبر من الموجة R في الاتجاهات II وIII و aVF. يعتبر حصار الحزمة الفرعية الخلفية حالة نادرة لكنه

**الجدول 5-1: تظاهرات ECG للشذوذات الأذينية وفرط النمو البطيني**

**شذوذات الأذينة اليسرى:**

مدة الموجة P أكثر أو تساوي 0.12 ثانية

موجة P مثلمة متثاقلة في الاتجاه I و II.

موجة P ثنائية الطور في V1 مع مكون انتهائي سلبي واسع عميق.

**شذوذات الأذينة اليمنى:**

مدة الموجة P أقل أو تساوي 0.11 ثانية

موجات P طويلة مؤنفة أكثر أو تساوي 2.5 مم في الاتجاهات II و III و aVF

**فرط نمو البطين الأيسر:**

معايير الفولتاج:

موجة R في aVL أكبر أو تساوي 12 ملم

موجة R في I أكبر أو تساوي 15 ملم

موجة S في V1 أو V2 + موجة R في V5 أو V6 أكبر أو تساوي 35ملم

هبوط الشدفات ST مع موجاتT مقلوبة في الاتجاهات الجانبية

انحراف محور أيسر

مدة QRS أكبر أو تساوي 0.09 ثانية

ضخامة أذينة يسرى

**فرط نمو البطين الأيمن:**

موجات R طويلة فوق حوالي القلب الأيمن (نسبة R/S في الاتجاه V1 < 1.0)

انحراف محور أيمن

هبوط الشدفات ST مع موجاتT مقلوبة في الاتجاهات V1-V3

مدة QRS طبيعية (إذا لم يكن هنالك حصار فرع حزمة أيمن)

**الجدول 5-2: تظاهرات ECG لحالات حصار الحزمة والحزمة الفرعية**

**حصار الحزمة الفرعية الأمامية اليسرى:**

مدة QRS أصغر أو تساوي 0.1 ثانية

انحراف محور أيسر (أكثر سلبية من -45 درجة).

نمط rS في الاتجاهات II و III و aVF.

نمط qR في الاتجاهاتI و aVL.

**حصار الحزمة الفرعية الخلفية اليسرى:**

مدة QRS أصغر أو تساوي 0.1 ثانية

انحراف محور أيمن (+90 درجة أو أكثر )

نمط qR في الاتجاهات II و III و aVF.

نمط rS في الاتجاهاتI و aVL.

استبعاد جميع الأسباب الأخرى لانحراف المحور الأيمن (داء رئوي انسدادي مزمن. فرط نمو بطيني أيمن).

**حصار فرع الحزمة الأيسر:**

مدة QRS أكثر أو تساوي 0.12 ثانية

موجات P واسعة. متثاقلة أو مثلمة في الاتجاهات الجانبية ( I، aVL، V5، V6).

نمط QSأو rS في اتجاهات حوالي القلب الأمامية

موجة ST-T تتجه معاكسة لاتجاه QRS النهائي.

**حصار فرع الحزمة الأيمن:**

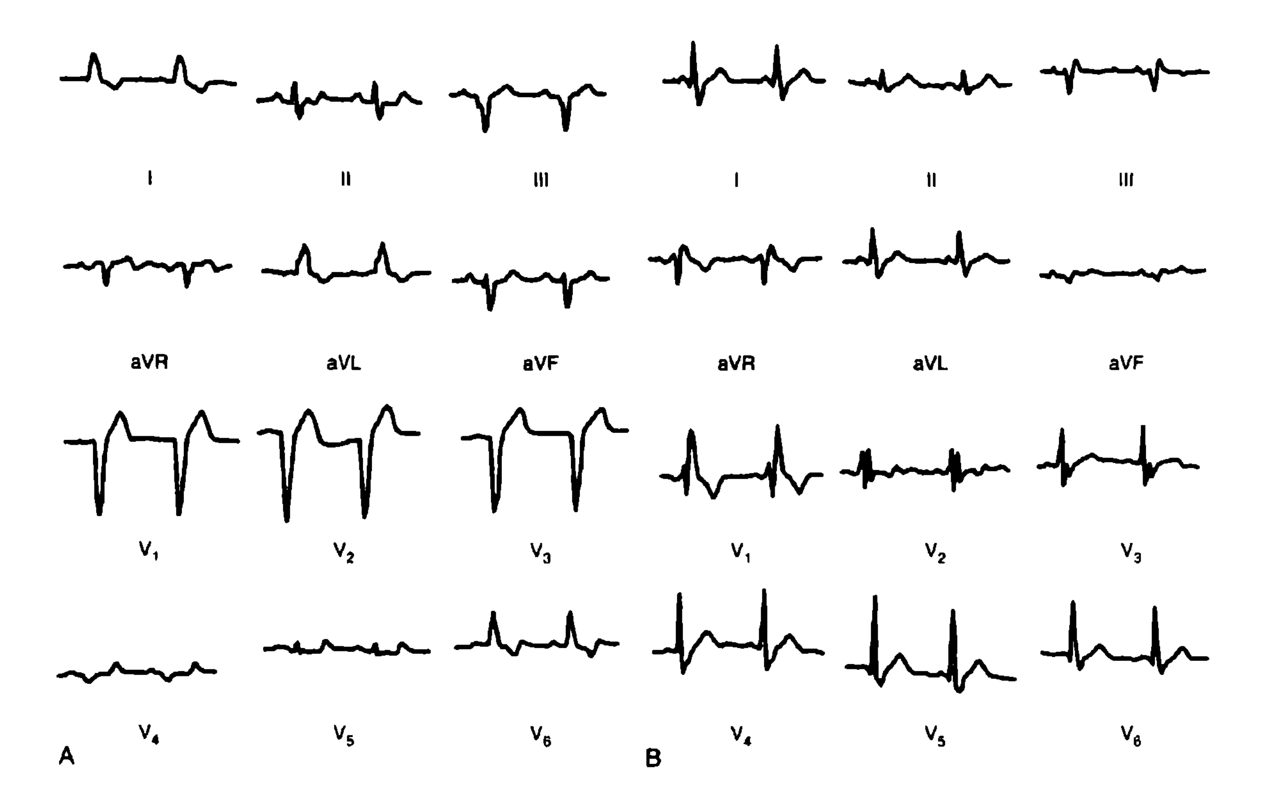
مدة QRS أكثر أو تساوي 0.12 ثانية

موجة `R كبيرة في الاتجاه V1 ( `rsR)

موجة S انتهائية عميقة في V6.

موجات Q حاجزية طبيعية

موجات T منقلبة في V1 و V2.




الشكل 5-5: A: حصار فرع الحزمة الأيسر. B: حصار فرع الحزمة الأيمن. تظهر خلاصة المعايير لحصار فرع الحزمة في الجدول 5-2.

يترافق مع انحراف محور أيمن (< 90 درجة)، وموجة Q صغيرة في الاتجاهات II و III و aVF، وموجات R صغيرة في I وaVL، إن الموجودات التخطيطية المترافقة مع حصار الحزمة الفرعية يمكن أن تختلط مع احتشاء العضلة القلبية. على سبيل المثال، في حصار الحزمة الفرعية الأمامية اليسرى، يمكن للانحراف المسيطر في QS في الاتجاهات V1 و V2 أن يشابه احتشاء العضلة القلبية الأمامي الحاجزي، كما أن الانحراف rS في الاتجاهات II و III و aVF أن يختلط مع احتشاء العضلة القلبية السفلي. وبشكل مشابه، يمكن للانحراف rS في الاتجاهين I وaVL في حصار الحزمة الفرعية الخلفية اليسرى أن يختلط مع احتشاء جانبي عالي. ويعتبر وجود شدفات ST والموجات T الشاذة مع الموجات Q المرضية (انظر لاحقاً) مفيداً في تمييز احتشاء العضلة القلبية عن حصار الحزمة الفرعية.

في حصار فرع الحزمة الأيسر، يسير نزع الاستقطاب نحو الأسفل في الحزمة اليمنى، عبر الحاجز بين البطينين من الأيمن إلى الأيسر، ومن ثم نحو البطين الأيسر. وتتضمن الموجودات التخطيطية المميزة مركب QRS عريض (أكبر أو يساوي 0.12 ثانية)، وموجة P واسعة في الاتجاهات I، aVL، V5، V6. وموجة QS عميقة في الاتجاهات V1 وV2، وانخفاض ST مع انقلاب T معاكس لانحراف QRS (الشكل 5-5). ومع أخذ التسلسل غير الطبيعي للتفعيل البطيني في حصار فرع الحزمة الأيسر بعين الاعتبار، قد تكون هنالك العديد من شذوذات ECG غير مفسرة (مثل موجة Q الخاصة باحتشاء العضلة القلبية وفرط نمو البطين الأيسر). إلا أن حصار فرع الحزمة الأيسر يشير دائماً (تقريباً) إلى وجود داء مستبطن في العضلة القلبية. وفي حصار فرع الحزمة الأيمن، يتم نزع استقطاب الحاجز بين البطينين بشكل طبيعي من الأيسر إلى الأيمن، لذلك يبقى انحراف QRS الأصلي دون تغيير. وبالتالي، قد تكون هنالك العديد من شذوذات ECG غير مفسرة (مثل موجة Q الخاصة باحتشاء العضلة القلبية). بعد تفعيل الحاجز، يزال استقطاب البطين الأيسر، ومن ثم البطين الأيمن. يتميز ECG بوجود مركب QRS عريض، موجة `R كبيرة في الاتجاه V1 (`rsR)، وموجات S عميقة في I و aVL و V6 مشيرة إلى تأخر تفعيل البطين الأيمن (الشكل 5-5). ورغم أن حصار فرع الحزمة الأيمن قد يكون مترافقاً مع داء قلبي مستبطن، لكنه قد يكون موجوداً أيضاً كمتغير طبيعي.

## نقص تروية واحتشاء العضلة القلبية:

قد يترافق نقص تروية ischemia واحتشاء infarction العضلة القلبية myocardial مع اضطرابات في الشدفة ST والموجة T، والمركب QRS. يؤثر نقص التروية القلبية بشكل أساسي على عود استقطاب العضلة القلبية و غالباً ما يترافق مع تسطح أو انحراف للأسفل للشدفة ST و انقلاب الموجة T. قد تكون هذه التبدلات عابرة، تحدث خلال فترة الخناق أو اختبار الجهد القلبي. وقد تستمر لفترة طويلة في سياق الخناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية. يعتبر انقلاب الموجة T دون انخفاض الشدفة ST موجودات غير نموذجية ويجب ربطها مع السير السريري. ويشير ارتفاع الشدفة ST الموضع إلى أذية

I II III aVR aVL aVF $V_1$ $V_2$ $V_3$ $V_4$ $V_5$ $V_6$

الشاهد

بعد ساعتين

بعد 24 سا

بعد 48 سا

بعد 8 أيام

بعد 6 أشهر

**الشكل 5-6**: تبدلات تطورية في احتشاء عضلة قلبية سفلي خلفي. يظهر مخطط الشاهد طبيعياً. يشير المخطط بعد ساعتين من بدء الألم الصدري إلى تطور موجات Q باكرة وارتفاع واضح في الشدفة ST. وموجات T حادة بشكل مفرط في الاتجاهات II و III و aVF. كذلك هنالك موجة R كبيرة وانخفاض الشدفة ST وموجات ST سلبية في الاتجاهات V1 و V2. وتعتبر هذه التبدلات تبدلات باكرة تشير إلى احتشاء عضلة قلبية سفلي خلفي حاد. يشير المخطط بعد 24 ساعة تبدلات متزايدة. في الاتجاهات II وIII و aVF. تكون الموجة Q كبيرة. وتعود الشدفات ST تقريباً إلى الطبيعي. وتبدأ الموجة T بالانقلاب. وفي الاتجاهات V1 و V2 تتجاوز مدة الموجة R حوالي 0.04 ثانية. وتنخفض الشدفة ST. وترتفع الموجة T. (في هذا المثال. تمتد التبدلات التخطيطية للإصابة الخلفية بعد V2. وفي العادة يصاب فقط V1 و V2). وتحدث تبدلات صغرى فقط في المخطط بعد 8أيام. أخيراً. بعد 6 شهور يظهر التخطيط موجات Q كبيرة وشدفة ST متساوية الكهربائية وموجات T منقلبة في الاتجاهات II وIII وaVF وموجات R كبيرة وشدفة ST متساوية الكهربائية وموجات T للأعلى في الاتجاهات V1 و V2. مشيرة إلى احتشاء عضلة قلبية سفلي خلفي "قديم".

عضلية قلبية أكثر شدة وغالباً ما يكون مرافقاً لاحتشاء العضلة القلبية الحاد (الشكل 5-6). قد يكون خناق تشنج الأوعية أو خناق برينزميتال مترافقاً مع ارتفاع عكوس في الشدفة ST دون احتشاء عضلة قلبية. وقد يحدث ارتفاع ST في حالات أخرى غير مرتبطة بنقص التروية الحاد أو الاحتشاء. إن وجود ارتفاع مستمر موضع في الشدفة ST في نفس الاتجاهات مع موجات Q مرضية يتوافق مع أم دم بطينية. يترافق التهاب التامور الحاد مع ارتفاع منتشر في ST وإنخفاض PR. ويعتبر ارتفاع المفصل J المنتشر بشكل مرافق لتقبب الشدفات ST للأعلى متغيراً طبيعياً شائع الحدوث عن الشباب الصغار.

يعتبر وجود الموجة Q أحد المعايير التشخيصية المستخدمة في تأكيد احتشاء عضلة قلبية. لا يكون النسيج العضلي القلبي المصاب بالاحتشاء قادراً على نقل الفعالية الكهربائية. ولذلك. تتوجه القوة الكهربائية مباشرة بعيداً عن المسرى السطحي المغطي للمنطقة المصابة. مما يؤدي إلى ظهور الموجة Q على سطح ECG. وبالتالي يمكن تحديد موضع منطقة الاحتشاء عبر معرفة آية منطقة من العضلة القلبية يعكسها كل اتجاه على التخطيط (الجدول 5-3). تتميز موجة Q مرضية بمدة زمنية أكبر أو تساوي 0.04 ثانية و/أو عمق يساوي ربع أو أكثر من ارتفاع الموجة R الموافقة.

الجدول 5-3: تحديد موضع احتشاء العضلة القلبية بالـ ECG

| موضع الاحتشاء | الاتجاهات التي تظهر تبدلات ECG بدئية | الأوعية[1] التي يحتمل إصابتها |
|---|---|---|
| سفلي | II و III و aVF | RCA |
| حاجزي | V1 و V2 | LAD |
| أمامي | V3 و V4 | LAD |
| أمامي حاجزي | V1 حتى V4 | LAD |
| أمامي ممتد | I و aVL و V1 حتى V6 | LAD |
| جانبي | I و aVL و V5 حتى V6 | CIRC |
| جانبي عالي | I و aVL | CIRC |
| خلفي[2] | R مسيطرة في V1 | RCA أو CIRC |
| بطيني ايمن[3] | ارتفاع ST، V1 و بشكل أكثر نوعية V4R في سياق احتشاء سفلي | RCA |

(1) هذا تعميم، هنالك متغيرات تحدث

(2) عادة مترافقاً مع احتشاء سفلي او جانبي

(3) عادة مترافقاً مع احتشاء سفلي

CIRC= الشريان المنعطف، LAD= الشريان الإكليلي الأمامي النازل الأيسر، RCA= الشريان الإكليلي الأيمن.

لا تؤدي جميع احتشاءات العضلة القلبية إلى تشكيل موجاتQ. كما أن موجاتR صغيرة يمكن أن تعود بعد عدة أسابيع أو أشهر من احتشاء عضلة قلبية.

هنالك موجات Q شاذة، أو "احتشاء كاذب pseudo infarction" قد تشاهد في آفة قلبية غير نقص التروية، مثل الإصابة النشوانية القلبية والساركوئيد، واعتلال العضلة القلبية مجهول السبب أو الضخامي، والتهاب العضلة القلبية، والداء الرتوي المزمن.

### شذوذات الشدفة ST والموجة T:

هنالك عدد من الأدوية والشذوذات الاستقلابية يمكن أن تؤثر على الشدفة ST والموجة T (الشكل 5-7). قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى موجات U مسيطرة في الاتجاهات أمام القلبية مع تطاول الفاصلة QT في حين أن فرط بوتاسيوم الدم يؤدي أحياناً إلى موجات T مؤنفة طويلة. إن نقص كالسيوم الدم يسبب بشكل نموذجي تطاولاً في الفاصلة QT، في حين أن فرط كالسيوم الدم يؤدي إلى تقاصر هذه الفاصلة. يؤدي دواء الديجوكسين شائع الاستعمال القلبي إلى انخفاض منتشر في الشدفة ST. هنالك اضطرابات صغرى أو "غير نوعية" في الشدفة ST والموجة T يمكن أن تكون موجودة دون أي سبب واضح. وفي هذه الحالات، يجب على الطبيب أن يحدد قيمة وأهمية هذه الاضطرابات بناءاً على السير السريري.

## تسجيل ECG المتنقل طويل الأمد:

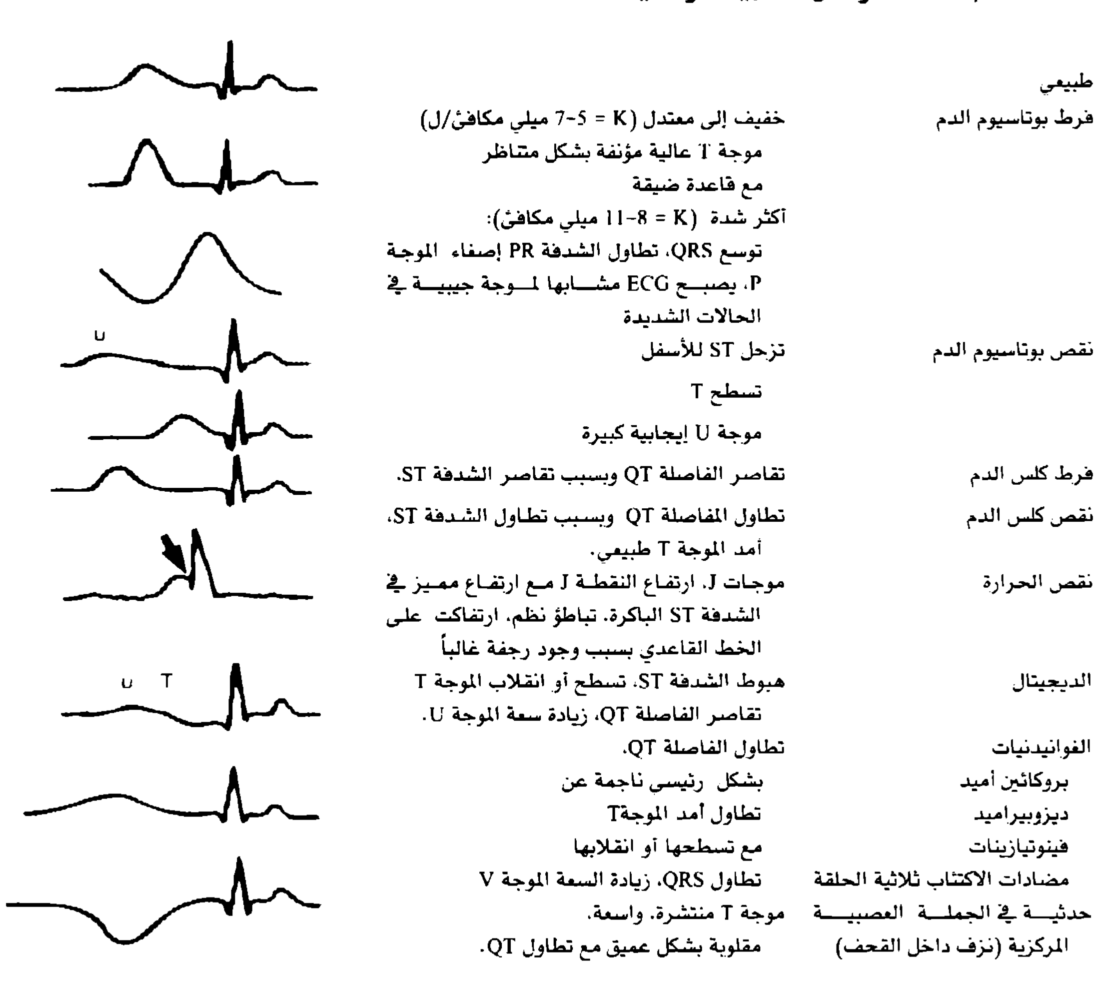
يعتبر تخطيط القلب الكهربائي المتنقل ambulatory (مراقبة هولتر) طريقة غير جارحة تستعمل بشكل واسع في تقييم اللانظميات القلبية واضطرابات النقل خلال فترة ممتدة من الزمن، وكذلك لكشف اضطرابات كهربائية وجيزة أو عابرة. في هذه الطريقة يتم حفظ معلومات ECG من مسريين أو ثلاث مساري سطحية على شريط تسجيل يرتديه المريض لفترة لا تقل عن 24-48 ساعة. يحتوي التسجيل على علامات للزمن وعلامات للحدث المرتبط بالمريض بحيث يتم ربط أي شذوذات حاصلة في ECG مع أعراض المريض أو وقت الحدوث. بعد ذلك يتم طباعة هذه المعلومات على ورق ECG قياسي للزمن الحقيقي لكي تتم مراجعتها.

لدى مرضى ذوي أعراض متقطعة أو نادرة، يمكن لنتيجة التسجيل (الذي يرتدى لعدة أسابيع) أن تفيد في تمييز اضطراب النظم. يتشكل الجهاز الأبسط من مراقب صغير محمول باليد يتم تطبيقه على جدار الصدر عندما تحدث الأعراض. يتم تسجيل ECG ومن ثم يتم نقله تليفونياً إلى مركز مراقبة لتحليله. هنالك نظام أكثر حرفية يتم فيه استخدام مسجل على المعصم يسمح بخزن مستمر لـ 4-5 دقائق من معلومات ECG من اتجاه واحد. عندما يتم تفعيل الجهاز من قبل المريض، يتم تسجيل معلومات ECG التي تسبق الحدث والتي تتلوه بحوالي 1-2 دقيقة وخزنها لمزيد من الدراسة. وفي كلا النمطين من الأجهزة، يجب أن يكون المريض قادراً فيزيائياً على تفعيل المسجل خلال النوبة لتسجيل معلومات ECG.

## اختبار الجهد:

يعتبر اختبار الجهد stress testing وسيلة غير جارحة هامة في تقييم المرضى المصابين أو المشكوك باصابتهم بآفة شريانية إكليلية CAD. يتشكل الأساس النظري لهذا النمط من الاختبار من أنه خلال الجهد يكون هنالك زيادة في الحاجة للأكسجين في العضلات العاملة يجب أن تتوافق مع زيادة في معدل القلب والنتاج القلبي. ولدى مرضى CAD، لا يتوافق ازدياد حاجة العضلة القلبية للأكسجين مع زيادة في جريان الدم الإكليلي. وكنتيجة، قد يحدث نقص تروية عضلية قلبية، مؤدياً إلى ألم صدري وتبدلات تخطيطية مميزة. إن هذه التبدلات المتشاركة مع الاستجابة الهيمودناميكية للجهد يمكن أن تعطي معلومات تشخيصية وإنذارية لدى المريض القلبي. وتتضمن الاستطبابات الأكثر شيوعاً لاختبار الجهد كلاً من تأكيد تشخيص CAD لدى مرضى الألم الصدري، وتقييم الإنذار والسعة الوظيفية لدى مرضى الخناق المستقر المزمن أو بعد احتشاء عضلة قلبية، وفي تقييم اللانظميات المحدثة بالجهد، وتقييم نقص التروية بعد عمليات إعادة التوعية revascularization.

يتم إجراء الشكل الأكثر شيوعاً من اختبار الجهد عبر إجراء تخطيط مستمر للقلب أثناء مشي المريض على بساط متحرك. ومع كل زيادة مرحلة، تزداد سرعة وميلان البساط، وبالتالي يزداد مقدار




**الشكل 5-7:** التأثيرات الاستقلابية والدوائية على تخطيط القلب الكهربائي.

الجهد الذي يجريه المريض. يتم إجراء اختبار الجهد أيضاً باستخدام دراجة أو مقياس للجهد العضلي ergometer على الذراع. ويعتبر اختبار الجهد كافياً إذا وصل المريض إلى 85% من الحد الأعظمي لمعدل القلب، والذي يساوي 220 – عمر المريض. وتتضمن استطبابات إيقاف الاختبار كلاً من الوصول إلى معدل قلبي كافٍ، وحدوث خناق يزداد سوءاً خلال الجهد، وظهور تبدلات تخطيطية واضحة أو منتشرة لنقص التروية أو لانظميات مميزة أو هبوط الضغط الشرياني. يمكن أن تتحسن الدقة التشخيصية لاختبار الجهد عند تلازمه مع تصوير القلب بالإيكو أو النظائر المشعة. أما مضادات استطباب اختبار الجهد فهي الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية الحاد وارتفاع الضغط الشرياني غير المسيطر عليه بشكل جيد، والتضيق الأبهري الشديد وقصور القلب الاحتقاني المميز.

تعتمد الدقة التشخيصية لاختبار الجهد على احتمالية CAD قبل الاختبار لدى مريض ما وعلى حساسية ونوعية نتائج الاختبار ضمن تعداد المرضى. وهنالك مظاهر سريرية تكون أكثر فائدة في التنبؤ بداء إكليلي هام على التصوير الوعائي قبل اختبار الجهد وتتضمن العمر المتقدم والجنس الذكري ووجود ألم صدري خناقي نموذجي (مقابل اللا نموذجي). وتتحدد دقة اختبار الجهد بالحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية، والتي تعتمد جميعها على التعداد الذي تتم دراسته ومعايير ECG المستخدمة لتعريف إيجابية الاختبار. وتكون الدقة التشخيصية للاختبار أفضل لدى مرضى الخطورة المعتدلة للـCAD (30-70%) وعندما تكون التبدلات التخطيطية لنقص التروية مترافقة مع ألم صدري أثناء الاختبار. في حين يكون اختبار الجهد أقل فائدة في تشخيص CAD لدى مريض يتظاهر بأعراض كلاسيكية للخناق لأن إيجابية الاختبار لن تزيد بشكل واضح في احتمالية حدوث CAD بعد الاختبار. كما أن سلبية الاختبار سوف تعكس غالباً نتيجة سلبية كاذبة. وبالتالي، قد لا يكون اختبار الجهد مفيداً تشخيصياً لدى مرضى صغار السن مصابين بألم صدري غير نموذجي، أخذين بعين الاعتبار أن النتيجة الشاذة للاختبار غالباً ما تعكس إيجابية كاذبة ولن تزيد بشكل واضح من احتمالية حدوث CAD بعد الاختبار.

تتظاهر الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية للجهد بزيادة في معدل القلب والضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي. ويحافظ ECG على قطبية طبيعية للموجة T، كما تبقى الشدفة ST بدون تغيير أو تعود مباشرة إلى الخط القاعدي إذا انخفضت. في حين تعرّف الاستجابة التخطيطية ناقصة التروية للجهد بـ (1) هبوط 1.5 ملم في ST مائل للأعلى يقاس بعد 0.08 ثانية من النقطة J، أو (2) هبوط أفقي املم على الأقل في ST، أو (3) هبوط املم في ST مائل للأسفل يقاس عند النقطة J. ومع أخذ المقدار الكبير من التشويش في الـ ECG

الذي قد يحدث مع الجهد بعين الاعتبار. يجب أن تكون هذه التبدلات موجودة في ثلاث مواضع من زوال الاستقطاب المتتابع على الأقل. هنالك موجودات أخرى تتوافق مع CAD أكثر شدة هي البدء الباكر لانخفاض ST (خلال 6 دقائق أو أقل)، وهبوط واضح مائل للأسفل في ST (أقل أو يساوي 2مم) خاصة إذا كان موجوداً في أكثر من 5 اتجاهات، وتبدلات ST تدوم نحو الهجوع لأكثر من 5 دقائق، وفشل في زيادة الضغط الدموي الانقباضي إلى 120 ملمز أو أكثر أو انخفاض مستمر بمقدار 10ملمز أو أقل تحت المستوى القاعدي.

لا يعتبر ECG مفيداً تشخيصياً عند وجود فرط نمو بطيني أيسر، أو حصار فرع حزمة أيسر، أو متلازمة وولف-باركنسون-وايت، أو معالجة مزمنة بالديجوكسين. وفي هذه الحالات، قد يكون تصوير القلب بالإيكو أو التصوير النووي ذي فائدة في إظهار علامات نقص التروية. وعند المرضى غير القادرين على إجراء الجهد، قد يظهر اختبار الجهد الدوائي مع تصوير العضلة القلبية حساسية ونوعية لكشف CAD تماثل التصوير باختبار الجهد. يؤدي الإعطاء الوريدي لمادة الديبيردامول والأدينيوزين إلى تأثير موسع وعائي إكليلي يسبب زيادة في جريان الدم ضمن الشرايين الطبيعية دون تبدل مميز في الجريان ضمن الأوعية المريضة. ويمكن كشف عدم التجانس الناتج في الجريان الدموي بتقنيات التصوير النووي. ويتم تمييز المناطق من العضلة القلبية المرواة بأوعية مريضة. هنالك تقنية أخرى شائعة الاستعمال في تقييم نقص التروية هي تصوير القلب الجهدي بالإيكو باستخدام الدوبوتامين. يعتبر الدوبوتامين عامل عضلي الانحياز يؤدي إلى زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين عبر زيادة معدل وتقلصية القلب. ويستخدم تصوير القلب بالإيكو في مراقبة نقص التروية. الذي يظهر بظهور اضطرابات جديدة في حركية الجدار أو زيادة سوء الاضطرابات الموجودة أثناء التسريب. كما يمكن تقييم حيوية العضلة القلبية في الشدفات الشاذة (الشدفات التي تكون ناقصة الحركية أو غير متحركة نسبة للخط القاعدي) عبر إظهار التحسن في سماكة الجدار مع الجرعة المنخفضة من الدوبوتامين.

## تصوير القلب بالإيكو:

يعتبر تصوير القلب بالإيكو echocardiography تقنية غير جارحة واسعة الاستخدام تستعمل فيها أمواج الصوت في تصوير البنى القلبية وتقييم جريان الدم. يتم إنتاج الأمواج فوق الصوتية عبر بلورات منزاحة كهربائياً piezoelectric مجتمعة ضمن مجس transducer يوضع على جدار الصدر لدى المريض. ومع اختراق الأمواج الصوتية للبنى ذوات الخاصيات الصوتية المختلفة، تنعكس بعض الأمواج فوق الصوتية عائدة إلى المجس ويتم تسجيلها. تؤدي الأمواج فوق الصوتية التي يتم إرسالها من بلورة وحيدة إلى إعطاء صورة لمقطع رقيق في القلب (النمط M). والذي يمكن متابعته خلال الزمن (الشكل 5-8). يتم إجراء التصوير ثنائي البعد عبر توجيه مدفع الأمواج فوق الصوتية عبر قوس 90 درجة عدة مرات في الثانية. ويستخدم هذا الشكل من تصوير القلب بالإيكو بشكل شائع في تقييم حجم القلب وبنيته ووظيفته.

يسمح تصوير القلب بالإيكو دوبلر في تقييم كل من اتجاه وسرعة جريان الدم ضمن القلب والأوعية الكبيرة. عندما تخترق الأمواج فوق الصوتية كريات الدم الحمراء المتحركة، تتبدل الطاقة المنعكسة إلى المجس. وتعكس سعة هذا التبدل (انحراف دوبلر) السرعة على مظهر تصوير القلب بالإيكو ويمكن استخدامها في تحديد كون الجريان الدموي طبيعي أو شاذ (الشكل 5-9). كذلك، يمكن تحويل سرعة دفقة معينة من الدم إلى ضغط باستخدام معادلة بيرنوللي المعدلة ($\Delta P=4v^2$). ويسمح ذلك بتقييم ممالات الضغط عبر الدسامات أو بين الحجرات. ويسمح التصوير بالدوبلر الملون برؤية جريان الدم عبر القلب وذلك بتعيين لون لكريات الدم الحمراء اعتماداً على السرعة والاتجاه (الشكل 5-10). وبالإجماع، تم الاتفاق على أن الدم الذي يتحرك مبتعداً عن المجس يظهر بشكل ظلال زرقاء في حين أن الدم الذي يتحرك نحو المجس يظهر بلون أحمر. يعتبر التصوير بالدوبلر الملون مفيداً بشكل خاص في تمييز القصور الدسامي والتحويلة الشاذة لجريان الدم بين الحجرات.

يسمح تصوير القلب بالإيكو عبر المري transesophageal (TEE) بإجراء تصوير ثنائي البعد ودوبلر للقلب عن طريق المري، وذلك عبر ابتلاع المريض لمنظار معدة يملك بلورة فوق الصوت على قمته. ومع أخذ القرب الكبير للمري إلى القلب بعين الاعتبار، يمكن أن نحصل على صور عالية الوضوحية، خاصة للأذينة اليسرى وجهاز الدسام التاجي والأبهر. يعتبر تصوير القلب بالإيكو عبر المري مفيداً بشكل خاص في تشخيص تسلخ الأبهر والتهاب شغاف القلب وسوء وظيفة دسام صنعي وكتل الأذينة اليسرى.

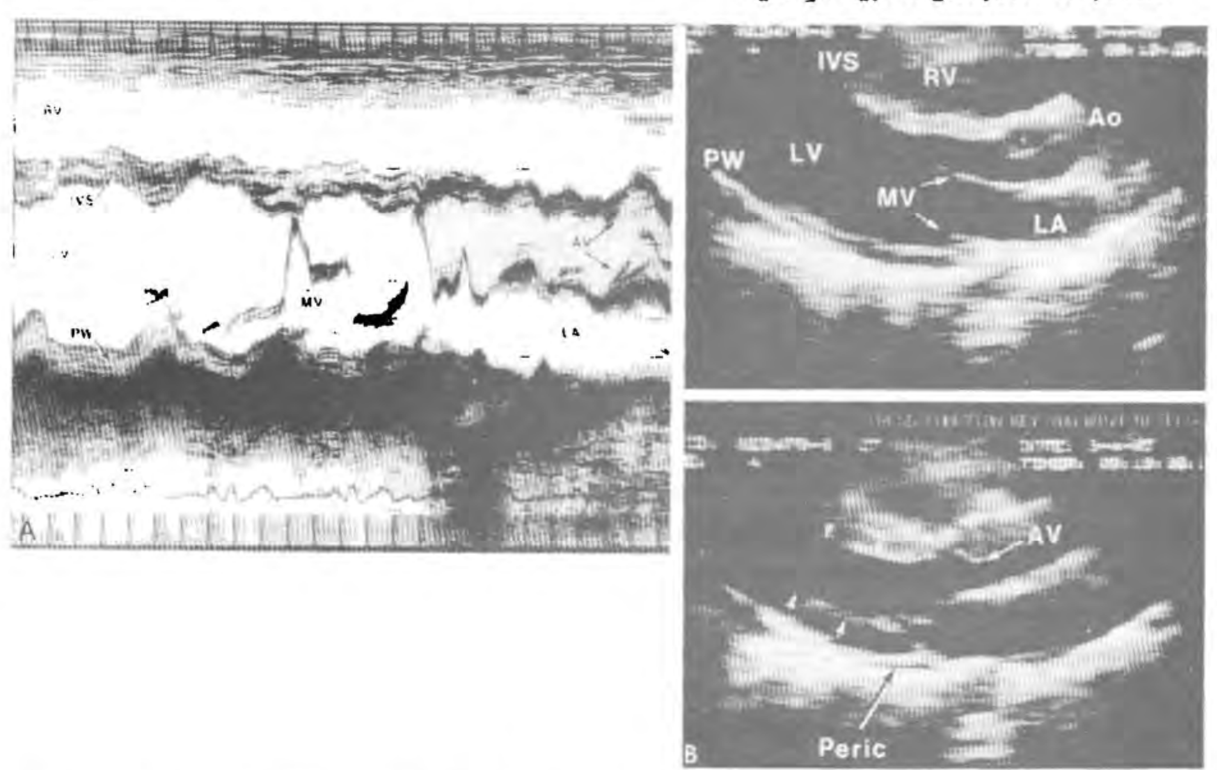
## تصوير القلب النووي:

يسمح تصوير القلب بالنظائر المشعة radionuclide بتحديد كمي لحجم البطين الأيسر والوظيفة الانقباضية، بالإضافة إلى تروية العضلة القلبية. باستخدام تصوير البطين بالنظائر المشعة. يتم وسم كريات الدم الحمراء للمريض بمقدار صغير من عنصر فعال شعاعياً (عادة التكنيسيوم 99m). ويمكن تقييم وظيفة البطين الأيسر عبر إحدى طريقتين. بتقنية المرور الأول first-pass، يتم جمع الإشعاعات الصادرة عن كريات الدم الحمراء الموسومة عندما تمر في البدء عبر القلب بواسطة كاميرا غاما توضع فوق صدر المريض. أما في طريقة توازن الخروج gated equilibrium، فيتم السماح للعنصر بالوصول إلى توازن في التوزع عبر الحوض الدموي قبل بدء العد. تؤدي هذه الطريقة الثانية إلى تحسين وضوحية تصوير البطين. وفي كلتا الطريقتين، يمكن أن تكون كاميرا غاما مدخلاً ECG. مما يسمح بتحديد التعداد المشع الكلي في نهاية الانبساط EDC ونهاية الانقباض ESC. ومن ثم يتم حساب الجزء المقذوف للبطين الأيسر LVEF من:

**LVEF = (EDC – ESAC) / EDC**

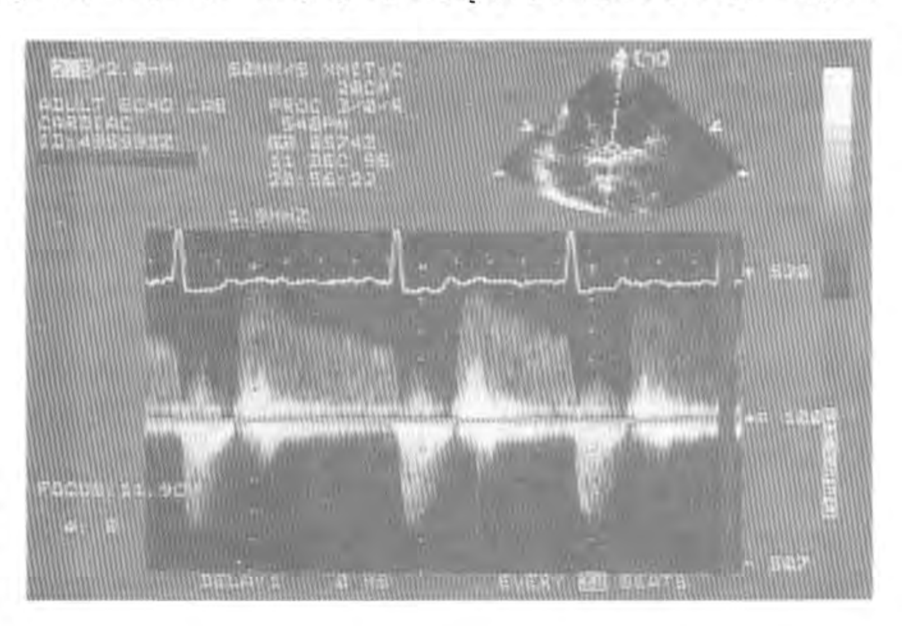
عند جمع معلومات سينمائية عبر الدورة القلبية، يمكن عرض صورة كمبيوترية للقلب بشكل سينمائي، مما يسمح بتقييم حركية الجدار.

يتم عادة إجراء تصوير الإرواء القلبي بالمشاركة مع اختبار الجهد بالرياضة أو اختبار الجهد الدوائي. ويعتبر التاليوم-201 والتكنيسيوم 99m sestamibi النظائر المشعة الأكثر استخداماً ويتم حقنها مباشرة قبل نهاية اختبار الجهد.

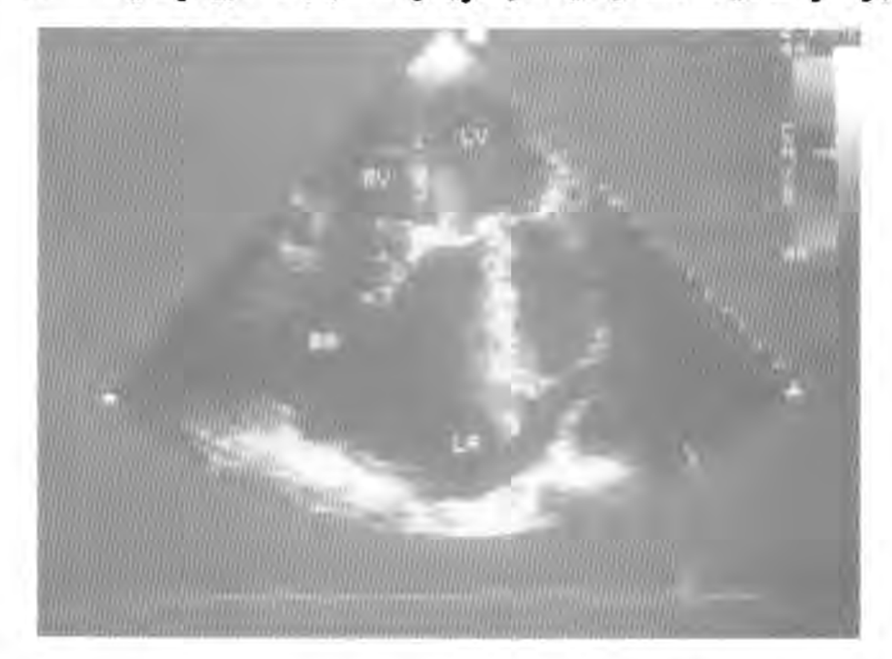



**الشكل 5-8:** أقسام من تصوير القلب بالإيكو من النمط M (A) والنمط ثنائي البعد (B) الطبيعية. Ao= الأبهر. AV= الدسام الأبهري. IVS= الحاجز بين البطينين. LA= الأذينة اليسرى. LV= البطين الأيسر. MV= الدسام التاجي. Peric= التامور. PW= الجدار الخلفي للبطين الأيسر. RV= البطين الأيمن. تشير الأسهم البيضاء الأربع في الشكل B إلى شغاف البطين الأيسر.

يتم إجراء صورة بسيطة أو طبقية محوسبة (تصوير طبقي محوسب بالقذف أحادي الفوتون) للقلب من أجل إجراء دراسة كيفية بصرية بعد الجهد مباشرة وبعد 4 ساعات فيما بعد (صور متأخرة). في القلب الطبيعي، يتوزع النظير المشع بشكل متساوي عبر العضلة القلبية. أما لدى مرضى نقص التروية، تظهر منطقة موضعة من نقص القنص بعد الجهد لكنها تمتلئ بشكل جزئي أو كامل على الراحة (إعادة التوزيع). ويعتبر بقاء الضعف أثناء قمة الجهد والراحة (ضعف ثابت مستمر) دلالة على احتشاء عضلة قلبية أو ندبة. لكن، يمكن لدى المرضى الذين يظهر لديهم ضعف ثابت بعد 4 ساعات أن يظهر عند تكرار التصوير بالراحة بعد 24 ساعة أو بعد إعادة حقن مقدار صغير من العنصر المشع تحسناً في القنص، مما يشير إلى وجود عضلية قلبية حية لكنها مصابة بنقص تروية شديد.



**الشكل 5-9:** مخطط دوبلر لمريض مصاب بتضيق وقلس أبهري. تكون سرعة الجريان الانقباضي مرتبطة بشدة الانسداد.




**الشكل 5-10:** تسجيل بالدوبلر الملون يظهر قلساً تاجياً لدى مريض مصاب بداء رثوي في الدسام التاجي. يظهر تدفق القلس في الأذينة اليسرى (LA) باللون الأزرق لأن جريان الدم يتوجه مبتعداً عن المجس. LA= الأذينة اليسرى. LV= البطين الأيسر. RA= الأذينة اليمنى. RV= البطين الأيمن.

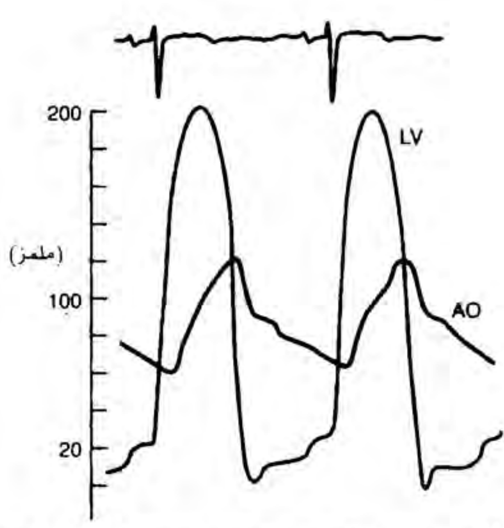
يمكن مشاركة تصوير الإرواء القلبي أيضاً مع تحليل الصورة بالتوافق مع ECG من أجل السماح بالتقييم المرافق للإرواء والوظيفة البطينية. ولايتم حساب الجزء المقذوف للبطين الأيسر فقط بهذه التقنية، بل يتم أيضاً مقارنة حركة الجدار الناحية مع الإرواء من أجل تحديد فيما إذا كان القسم سيئ التقلص من القلب هو قسم قابل للحياة.

## القثطرة القلبية:

تشكل القثطرة القلبية cardiac catheterization تقنية جارحة يتم فيها إدخال قثاطر مملوءة بالسائل عبر الجلد إلى داخل الدوران الشرياني والوريدي. ويسمح ذلك بإجراء قياس مباشر للضغوط داخل القلبية وإشباع الأكسجين، ويمكن عند حقن مادة ظليلة رؤية الشرايين الإكليلية والحجرات القلبية والأوعية الكبيرة. تستطب القثطرة القلبية بشكل عام عندما يكون هنالك شك بوجود اضطراب قلبي يحتاج إلى التأكيد مع تحديد أهميته التشريحية والفيزيولوجية. وفي كثير من الأحيان يتم إجراء القثطرة بشكل سابق لبعض التداخلات المفيدة مثل تصنيع الشرايين الإكليلية (angioplasty) أو جراحة المجازات الإكليلية، أو جراحة الدسامات. وبالرغم من أن القثطرة القلبية تعتبر عادة إجراءاً آمناً (نسبة الوفيات الكلية 0.1-0.2 ٪). لكن هنالك بعض الاختلاطات المرافقة التي تحدث مثل الأذية الوعائية والقصور الكلوي والصدمة واحتشاء العضلة القلبية.

هنالك هدف هام يجب تحديده خلال إجراء القثطرة القلبية وهو ضغوط الإملاء ضمن القلب والأوعية الكبيرة. ويتم إجراء ذلك عبر استخدام قثاطر مملوءة بالسائل تقوم بنقل الضغوط داخل القلبية إلى مجس يقوم بعرض موجة الضغط على مقياس للذبذبة oscilloscope. وخلال قثطرة الجانب الأيمن من القلب يتم قياس الضغوط ضمن الأذينة اليمنى والبطين الأيمن والشريان الرئوي بشكل روتيني بهذا الأسلوب. ويمكن دفع القثطرة بشكل إضافي حتى تتحشر ضمن الشريان الرئوي القاصي. ينشأ الضغط المنتقل المقاس في هذا الموضع من الجهاز الوريدي الرئوي ويعرف باسم الضغط الإسفيني الشعري الرئوي pulmonary capillary wedge pressure. وبغياب أية آفة رئوية وريدية، يعكس الضغط الإسفيني الشعري الرئوي الضغط في الأذينة اليسرى. كما يعكس أيضاً الضغط في البطين الأيسر عند غياب أية آفة مميزة في الدسام التاجي. هنالك طريقة مباشرة في قياس ضغط امتلاء البطين الأيسر يتم فيها دفع قثطرة شريانية نحو داخل جوف البطين الأيسر. وباستخدام هاتين الطريقتين في الحصول على الضغوط داخل القلبية. يمكن تقييم أية حجرة في القلب مع تحديد الممالات عبر أي من الدسامات (الشكل 5-11).

يتم حساب النتاج القلبي بإحدى طريقتين شائعتي الاستعمال هما طريقة آكسجين Fick وتقنية المشعر الممدد indicator dilution. إن أساس طريقة Fickهي آن النسبة الكلية لقنص أو تحرير مادة ما من




**الشكل 5-11:** منحنيات تخطيط القلب الكهربائي والضغط في البطين الأيسر LV والضغط الأبهري AO لدى مريض مصاب بتضيق أبهري. هنالك ممال للضغط عبر الدسام الأبهري خلال الانقباض.

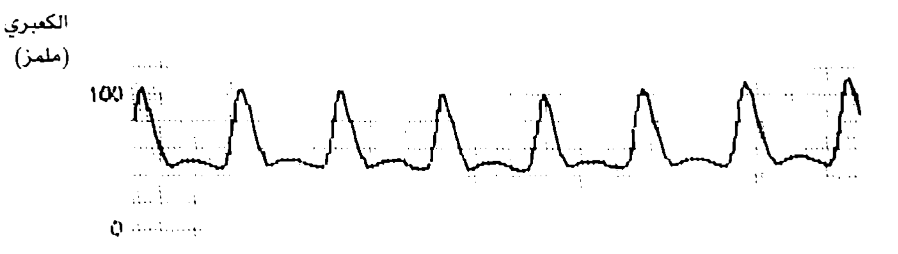
قبل عضو ما تكون مساوية لناتج الجريان الدموي إلى هذا العضو واختلاف التركيز لهذه المادة بين الدوران الشرياني والوريدي في هذا العضو. عند تطبيق هذه الطريقة على الرئتين، تكون المادة المتحررة ضمن الدم هي الأكسجين، وعند عدم وجود تحويلات داخل رئوية، يكون جريان الدم الرئوي مساوياً للجريان الدموي الجهازي أو النتاج القلبي. وبالتالي، يمكن تحديد النتاج القلبي من المعادلة التالية:

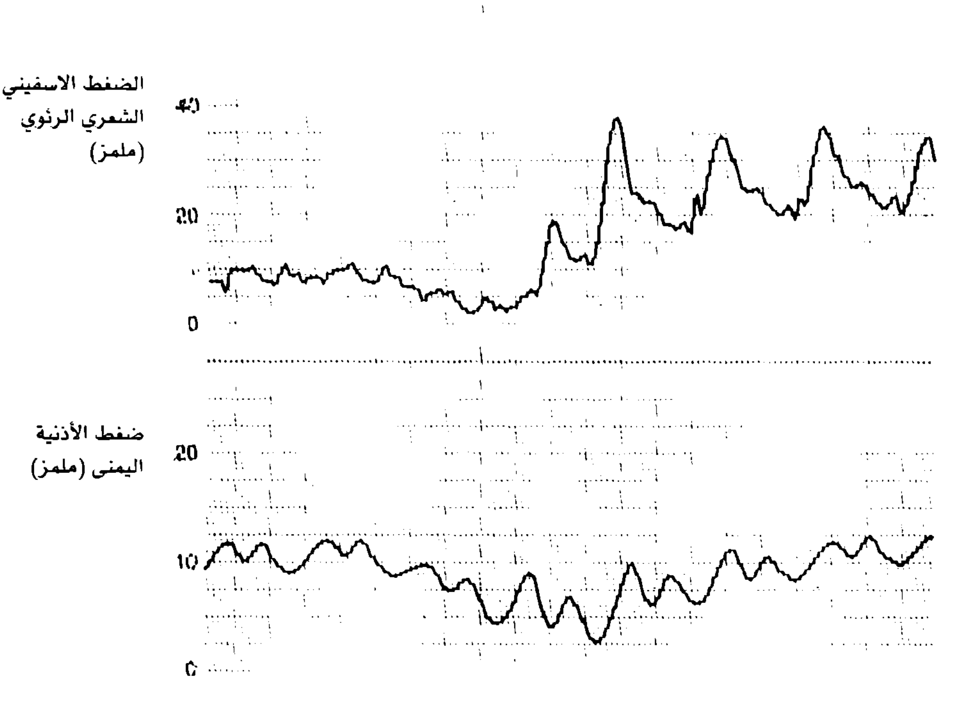
النتاج القلبي

= استهلاك $O_2$/(المحتوى الشرياني لـ $O_2$ - المحتوى الوريدي لـ $O_2$)

يقاس استهلاك الأكسجين بوحدة مل/د عبر جمع هواء الزفير خلال فترة من الزمن مع إجراء قياس متواقت لإشباع الأكسجين في عينة من الدم الشرياني والدم الوريدي المختلط (المحتوى الشرياني والوريدي لـ $O_2$، بالترتيب، مقاسة بوحدة مل/ل). يتم التعبير عن النتاج القلبي بوحدة ل/د ومن ثم يتم تصحيحه على مساحة سطح الجسم (المشعر القلبي cardiac index). ويقع المقدار الطبيعي للمشعر القلبي ضمن مجال 2.6 - 4.12 ل/د/م$^2$. يمكن قياس النتاج القلبي أيضاً بتقنية المشعر المدد، والتي تستخدم المحلول الملحي النظامي البارد كمشعر في أغلب الأحيان. وعبر هذه الطريقة، يتم حقن المحلول الملحي النظامي البارد ضمن الدم ويتم مراقبة التبدل الناتج في الحرارة مع اتجاه الجريان للأسفل. يؤدي ذلك إلى إنشاء منحني يرتسم فيه التبدل في درجة الحرارة مع الزمن وتعكس المنطقة تحت المنحني النتاج القلبي.




**الشكل5-12:** تسجيل تخطيط القلب الكهربائي وقثطرة بالون سوان غانز. وقد تم الحصول على المنحني في القسم الأيسر من المخططات الثلاث مع كون البالون منفوخاً. بحيث يعكس الضغط الإسفيني الشعري الرئوي. لقد تم تسجيل المخطط في القسم الأيسر من المخططات الثلاث مع كون البالون غير منفوخ. مما يشير إلى الضغط الشرياني الرئوي. في هذا المريض. يبدو الضغط الإسفيني الشعري الرئوي (ضغط امتلاء البطين الأيسر) طبيعياً ويرتفع الضغط في الشريان الرئوي بسبب آفة رئوية.

يمكن كشف وتحديد موقع التحويلات داخل القلبية عبر إجراء قياسات متعاقبة لإشباع الأكسجين في الجهاز الوريدي والجانب الأيمن من القلب والشريانين الرئويين الأساسيين. حيث أنه عند مرضى التحويلة أيسر- أيمن، تحدث زيادة في إشباع الأكسجين (أو خطوة للأعلى step-up) عند أخذ عينات من الحجرة حيث يختلط الدم الشرياني مع الدم الوريدي. وباستخدام طريقة Fick في حساب الجريان الدموي في الجهاز الرئوي والجهازي، يمكن حساب نسبة التحويلة.

نستطيع تقييم حجم البطين الأيمن وحركية الجدار والجزء المقذوف بدقة عبر حقن مادة ظليلة ضمن البطين الأيسر (تصوير البطين الأيسر). كما يمكن أيضاً إجراء تقييم نوعي للقصور الدسامي الأبهري والتاجي خلال تصوير الأوعية عبر ملاحظة قلس المادة الظليلة إلى داخل البطين الأيسر والأذينة اليسرى، بالترتيب. ويتم تحديد درجة التضيق الدسامي عبر قياس الممالات الضغطية عبر الدسام وتحديد النتاج القلبي (معادلة غورلين Gorlin).

بالإمكان تمييز التشريح الإكليلي عبر حقن المادة الظليلة ضمن الشجرة الإكليلية. وتظهر الآفات التصلبية العصيدية بشكل تضيقات في القطر الداخلي (اللمعة lumen) للوعاء. ويتم تعريف التضيق الهام هيموديناميكياً عادة بتضيق 70 ٪ أو أكثر في قطر اللمعة. لكن يمكن الاستخفاف بالأهمية الهيموديناميكية لآفة ما عبر تصوير الأوعية الإكليلية، خاصة في الحالات التي تكون فيها الصفيحة التصلبية العصيدية خارج مركزية أو متطاولة.

يمكن إجراء خزعة من البطانة الشغافية البطينية خلال القثطرة القلبية. ويتم خلال هذه التقنية إدخال خازع ضمن الجهاز الوريدي عبر الوريد الوداجي الباطن الأيمن وتوجيهه نحو داخل البطين الأيمن عبر التنظير الشعاعي. من ثم يتم أخذ عينات من الشغاف القلبي من أجل التقييم النسيجي. ويعتبر الاستطباب الرئيسي لخزعة الشغاف هو تشخيص حالة الرفض بعد زراعة القلب.

## قثطرة القلب الأيمن:

يمكن إجراء قثطرة القلب الأيمن right-sided heart catheterization في سرير المريض باستخدام قثطرة الشريان الرئوي ذات البالون في قمتها (سوان غانز Swan-Ganz). تسمح هذه التقنية بإجراء قياسات متسلسلة للضغط في الأذينة اليمنى والشريان الرئوي والضغط الإسفيني الشعري الرئوي. بالإضافة إلى تحديد النتاج القلبي باستخدام تقنية التمدد الحروري thermodilution (الشكل 5-12). وتعتبر هذه التقنية مفيدة بشكل خاص لدى مرضى الحالات الحرجة من أجل تقييم الحالة الحجمية وتمييز الوذمة الرئوية قلبية المنشأ عن غير قلبية المنشأ. كذلك، يمكن لقثطرة الشريان الرئوي أن تكون مفيدة في تشخيص حالات قلبية معينة مثل السطام التاموري pericardial tamponade والتهاب التامور العاصر واحتشاء البطين الأيمن والفتحة بين البطينين. وكذلك في مراقبة الاستجابة للعلاجات المختلفة مثل المعالجة بالمدرات والعوامل زمنية الانحياز والموسعات الوعائية (الجدول 5-4).

## عمليات تشخيصية أخرى:

يعتبر التصوير الطبقي المحوري المحوسب CT والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI تقنيات حديثة أدت إلى تطور واسع في قدرتنا على تشخيص المرض القلبي الوعائي بطريقة غير جارحة. حيث يمكن تحديد المظهر الشكلي للأوعية الكبيرة وحجم الحجرات بشكل دقيق بكلتا هاتين الطريقتين. ولا تتحدد (مقارنة مع تصوير القلب بالإيكو) بوجود آفة رئوية أو تشوه في جدار الصدر. وكثيراً ما تستعمل هذه الفحوص في تشخيص أمهات الدم الأبهرية وحالات التسلخ الأبهري الحاد. لكنها تعتبر أيضاً حساسة في تمييز الشذوذات الولادية وكشف تسمك التامور المرافق لالتهاب التامور العاصر. يؤدي الـ CT مفرط السرعة ulrafast (CT مدفع الالكترونات المعزز بالمادة الظليلة) إلى إعطاء تصوير قلبي كامل في الوقت الحقيقي ويعتبر الوسيلة غير الجارحة الأكثر دقة في تحديد كمي لحجم البطين الأيسر والجزء

**الجدول 5-4: التشخيص التفريقي باستخدام قثطرة سوان غانز الموجهة بالجريان ذات البالون**

| الحالة المرضية | النتاج القلبي المحدد حرارياً | ضغط PCW | ضغط RA | ملاحظات |
|---|---|---|---|---|
| الصدمة قلبية المنشأ | ↓ | ↑ | طبيعي أو ↓ | ↑ المقاومة الوعائية المحيطية |
| الصدمة الانتانية (باكرة) | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ المقاومة الوعائية المحيطية<br>سوء وظيفة العضلة القلبية قد يحدث متأخراً |
| فرط الحمل الحجمي | طبيعي أو ↑ | ↑ | ↑ | |
| الاستنزاف الحجمي | ↓ | ↓ | ↓ | |
| الوذمة الرئوية غير القلبية | طبيعي | طبيعي | طبيعي | |
| الداء القلبي الرئوي | طبيعي أو ↑ | طبيعي | ↑ | ↑ الضغط في PA |
| احتشاء RV | ↓ | ↓ | ↑ | |
| السطام التاموري | ↓ | طبيعي أو ↑ | ↑ | تساوي الضغط الانبساطي للRA و RV وPA وضغط PCW |
| تمزق العضلة الحليمية | ↓ | ↑ | طبيعي او ↑ | موجات v كبيرة على مخطط PCW |
| تمزق الحاجز بين البطينين | ↑ | ↑ | طبيعي او ↑ | تشويش ناجم عن آخذ عينات PA←RA في تقنية التمدد الحروري، يكون إشباع O2 في PA أعلى من RA. قد يكون هنالك موجات v كبيرة على مخطط PCW |

PA= الشريان الرئوي. PCW= الإسفيني الشعري الرئوي. RA= الأذينة اليمنى. RV= البطين الأيمن. ؟= متزايد. ↓= متناقص.

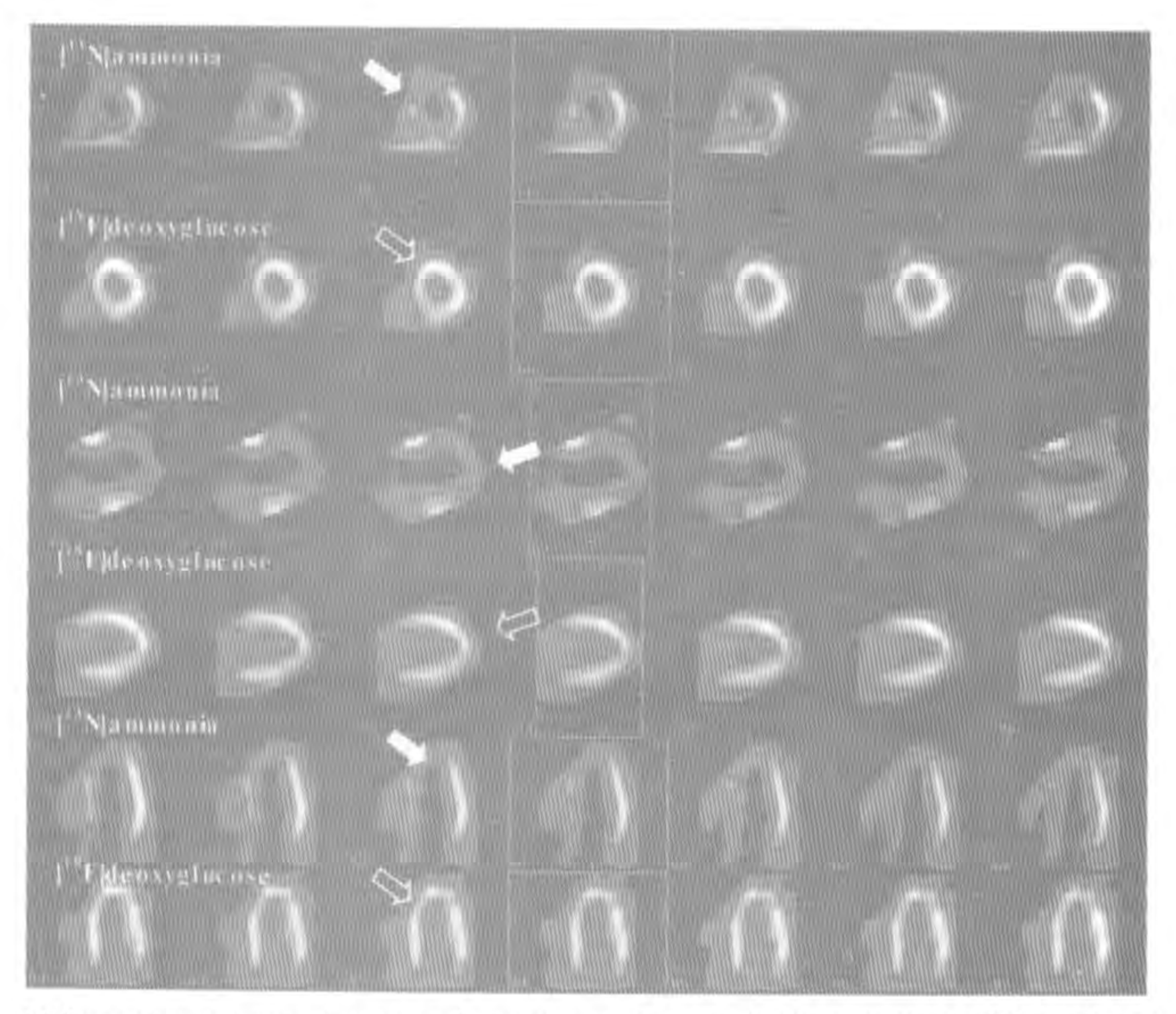
المقذوف. لكن، مع أخذ كلاً من التعرض الشعاعي وعدم القدرة على نقل الجهاز والتكلفة بعين الاعتبار، لا يتم استخدامه بشكل روتيني في الممارسة السريرية لهذا الغرض. يستطيع كلاً من CT عالي السرعة وMRI أن يظهر ويحدد امتداد التكلس الشرياني الإكليلي، والذي يبدو أنه طريقة حساسة في كشف وجود CAD مميز. كما أنه في الدراسات الحديثة جداً، تبين أنه يمكن اعتبار CT عالي السرعة طريقة مفيدة في تقييم شدة وامتداد CAD. لكن في الوقت الراهن، يبقى تصوير الأوعية الإكليلية الوسيلة الرئيسية في تحديد موضع وشدة الـ CAD.

يعتبر تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي طريقة غير جارحة في دراسة الجهاز الوعائي، خاصة لدى المرضى ذوي مضادات الاستطباب لتصوير الأوعية الظليل الكلاسيكي. وقد أصبحت هذه الطريقة شائعة بشكل خاص في تقييم الداء الكلوي الوعائي وآفات الطرف السفلي.

يشكل التصوير الطبقي بقذف البوزيترون positron emission tomography (PET) طريقة غير جارحة في كشف الحيوية العضلية القلبية. عند مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر، يكون وجود فعالية استقلابية في منطقة من العضلة القلبية المرواة عبر شريان إكليلي متضيق بشدة دليلاً على حيوية النسيج، وبالتالي دليلاً على استعادته للوظيفة الطبيعية بعد إعادة التوعية له (الشكل 5-13).

## الفحوص الوعائية غير الجارحة:

يعتبر تقييم وجود وشدة آفة وعائية محيطية مكوناً هاماً في التقييم القلبي الوعائي. ويعتبر أحد أسهل الفحوص لكشف وجود آفة شريانية فعالة هيموديناميكياً هو قياس و مقارنة الضغط الدموي الانقباضي في



**الشكل 5-13**: صور PET لمريض مصاب باعتلال عضلة قلبية بنقص التروية تظهر إرواء العضلة القلبية أثناء الراحة ( تم الحصول عليها بواسطة [13N]-ammonia) والاستقلاب (تم الحصول عليها بواسطة [18F]-deoxyylucose). تظهر الدراسة سوء تزاوج استقلابي-إروائي ( مما يعكس عضلية قلبية بحالة السبات) يظهر فيها مناطق كبيرة من العضلية القلبية مصابة بنقص الإرواء (أسهم مطموسة) لكنها حيوية استقلابياً (أسهم مفرّغة) تصيب الجدار الأمامي والحاجزي والسفلي وقمة البطين الأيسر LV.

كلا الطرفين العلويين والسفليين. عادة ما يكون الضغط الانقباضي في الفخذ مشابهاً للضغط في الشريان العضدي. وتعتبر نسبة الضغط في الكاحل إلى الضغط العضدي (المشعر الكاحلي العضدي ankle brachial index) التي تكون أقل أو تساوي 0.9 غير طبيعية. وعادة ما يكون المرضى المصابين بالعرج claudication لديهم مشعر يتراوح بين 0.5-0.8 في حين أن المرضى الذين يتظاهرون بالألم عند الراحة يكون المشعر لديهم أقل من 0.5. وفي بعض المرضى. قد يكون قياس المشعر الكاحلي العضدي بعد اختبار البساط المتحرك مفيداً في تمييز أهمية آفات حدية. في الحالة الطبيعية يؤدي الجهد إلى زيادة الجريان الدموي إلى الطرفين العلويين والسفليين، بسبب تناقص المقاومة الوعائية المحيطية، ويبقى المشعر الكاحلي العضدي دون تبديل. أما في حالة وجود آفة هامة هيموديناميكياً، لا يترافق الازدياد في الضغط الانقباضي في الذراع مع زيادة في الضغط الدموي في الساق. وبالتالي، ينخفض المشعر الكاحلي العضدي، وتكون نسبة هذا الانخفاض متناسبة مع شدة التضييق.

حالما يتم تمييز آفة وعائية هامة في الأطراف، يمكن استخدام اختبار تخطيط الامتلاء الدموي plethysmography في تحديد موضع وشدة الآفة. وفي هذه الطريقة، يتم وضع كم هوائي على الساق أو الفخذ، وعندما يتم نفخه، يؤدي إلى انسداد مؤقت في العود الوريدي. يتم تحويل التبدلات الحجمية في الشدفة من الطرف تحت مستوى الكم إلى موجة ضغطية، ومن ثم يتم تحليلها. وتكون درجة تناقص السعة في موجة الضغط متوافقة مع شدة الآفة الشريانية في ذلك المستوى.

يستخدم التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلر انعكاسات موجات الصوت في تمييز وتحديد موضع آفات متضيقة في الشرايين المحيطية. ويعتبر هذا الاختبار مفيداً بشكل خاص لدى مرضى الشرايين المتكلسة بشدة، والذين يكون الضغط بنفخ الهواء لديهم غير ممكن والمشعرات الكاحلية العضدية غير دقيقة. وعند مشاركتها مع التصوير بالوقت الحقيقي (تصوير دوبلكس duplex)، تصبح هذه التقنية مفيدة جداً في دراسة شدفات شريانية معينة وطعوم مجازات بحثاً عن آفات مضيقة أو سادة.

# الفصل 6

# قصور القلب واعتلال العضلة القلبية

يحدث قصور القلب heart failure عندما يؤدي اضطراب في وظيفة القلب إلى الفشل في تأمين جريان دموي كافٍ يلائم الاحتياجات الاستقلابية لأنسجة الجسم وأعضائه. ويمكن أن ينجم قصور القلب عن عدد كبير من الاضطرابات غير المتجانسة (الجدول 6-1). ويشكل اعتلال العضلة القلبية مجهول السبب idiopathic cardiomyopathy أحد أكثر الأسباب شيوعاً. والذي هو بالتعريف الدقيق آفة بدئية في العضلة القلبية ذات سبب غير معروف. لكن في السياق السريري، يتم استخدام تعبير اعتلال العضلة القلبية للإشارة إلى سوء وظيفة العضلة القلبية التي تكون ناتجة عن آفة قلبية أو جهازية معروفة. ويمكن لهذه الحالات من اعتلال العضلة القلبية الثانوي أن تكون مرتبطة بعدد من الآفات، لكنها في الولايات المتحدة غالباً ما تكون نتيجة للآفة القلبية بنقص التروية. يمكن لسوء الوظيفة البطينية أن ينشأ أيضاً من فرط الحمل الضغطي الزائد (كما هو الحال في ارتفاع التوتر الشرياني طويل الأمد أو التضيق الأبهري) أو من فرط الحمل الحجمي (كما هو الحال في القصور الأبهري أو القلس التاجي). يمكن للآفات التي تؤدي إلى ارتشاح واستبدال النسيج العضلي القلبي الطبيعي (كما في الداء النشواني والهيموكروماتوز) أن تسبب اضطراباً في الامتلاء البطيني إضافة إلى الإفراغ البطيني. كذلك يمكن للآفات التي تصيب التامور (مثل التهاب التامور المزمن أو السطام التاموري) أن تضعف من الوظيفة القلبية دون تأثير مباشر على النسيج العضلي القلبي. تترافق حالات تسرع النظم طويلة الأمد مع سوء وظيفة العضلية القلبية، خاصة عند الأطفال. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لشخص مصاب بآفة مستبطنة عضلية قلبية أو دسامية أن يصاب بالقصور القلبي مع البدء الحاد لاضطراب نظم. أخيراً، هنالك العديد من الشذوذات الاستقلابية (مثل عوز التيامين والانسمام الدرقي) والأدوية (الكحول، الدوكسوروبسين) والمواد الكيماوية السامة (مثل الرصاص والكوبالت) يمكن أن تضعف من الأداء القلبي.

## أشكال القصور القلبي:

يمكن تصنيف القصور القلبي إلى انقباضي أو انبساطي، عالي النتاج أو منخفض النتاج، أيمن أو أيسر، حاد أو مزمن. يشير القصور القلبي الانقباضي إلى عدم قدرة القلب على التقلص بقوة كافية لتأمين جريان دموي كافٍ إلى المحيط. ويعتبر الاضطراب الأساسي في اعتلال العضلة القلبية مجهول السبب. يحدث القصور القلبي الانبساطي عندما يكون هنالك شذوذ في استرخاء العضلة القلبية، مما يؤدي إلى تناقص امتلاء البطينات. ويترافق مع آفات مثل اعتلال العضلة القلبية مفرط النمو والداء النشواني القلبي والساركوئيد. ينجم القصور عالي النتاج (الذي يمكن أن يحدث في فقر الدم الشديد أو الانسمام الدرقي) عندما يكون القلب غير قادر على تأمين الاحتياجات الاستقلابية المرتفعة بشكل شاذ للنسج المحيطية. في حين يتميز القصور منخفض النتاج بنقص النتاج بشكل غير كافٍ سواءً أثناء الراحة أو خلال أوقات تزايد الحاجة الاستقلابية. يمكن لسوء الوظيفة القلبية أن تؤثر بشكل مسيطر على البطين الأيسر (كما في احتشاء العضلة القلبية الأمامي الكبير)، أو على البطين الأيمن (كما في الصمة الرئوية الحادة). لكن يمكن في العديد من الآفات أن يضعف كلا البطينين(قصور القلب ثنائي البطين). يشير قصور القلب الحاد acute عادة إلى الحالة الذي يكون فيها الشخص غير عرضي بشكل كامل قبل بدء أعراض القصور القلبي ويفقد مطاوعته عندما حدوث أذية حادة للقلب، كما في احتشاء العضلة القلبية أو تمزق دسام قلبي. في حين يشير قصور القلب المزمن chronic إلى شخص تتطور أعراضه خلال فترة طويلة من الزمن خاصة عند وجود آفة قلبية سابقة. لكن، يمكن لمريض مصاب بسوء وظيفة عضلية قلبية لأي سبب كان أن يعاوض بشكل جيد لفترات طويلة من الزمن وتتطور أعراض القصور القلبي فقط بعد حدثية حادة مثل اضطراب نظم أو انتان.

## آليات التكيف في القصور القلبي:

هنالك العديد من آليات المعاوضة تحدث في الجهاز القلبي الوعائي من أجل الحفاظ على جريان دموي كافٍ إلى الأعضاء الحيوية في الجسم. وتتضمن هذه الآليات التبدلات في حجم وضغط البطين الأيسر وفق آلية فرانك-ستارلينغ، وإعادة التشكيل البطيني، والتفعيل العصبي الهرموني.

في القلب الطبيعي، يمكن للنتاج القلبي أن يزداد مع زيادة حجم الضربة أو معدل القلب. ويعتمد حجم الضربة على الحالة التقلصية للعضلية القلبية وامتلاء البطين الأيسر (الحمل القبلي) ومقاومة إفراغ البطين الأيسر (الحمل البعدي). وحسب قانون فرانك-ستارلينغ (الشكل 6-1)، يمكن زيادة حجم الضربة مع الحد الأدنى من الزيادة في ضغط البطين الأيسر طالما كانت التقلصية طبيعية ولا توجد مقاومة للجريان البعدي. في حالة القلب المصاب بالقصور مع ضعف التقلصية الداخلية، (الشكل 6-1، المنحني a)، تؤدي الزيادات الصغيرة في حجم الضربة إلى ارتفاع واضح في ضغط امتلاء البطين الأيسر. وعندما يقترب ضغط البطين الأيسر من 20 ملمز، تحدث وذمة الرئة. وتشاهد علاقة مشابهة مع الوظيفة الانبساطية. وفي هذه الحالة،

**الجدول 6-1: أسباب قصور القلب الاحتقاني واعتلال العضلة القلبية**

**مجهول السبب:**
اعتلال العضلة القلبية التوسعي مجهول السبب
اعتلال العضلة القلبية الحاصر مجهول السبب
اعتلال العضلة القلبية الضخامي مجهول السبب

**افة شريانية إكليلية:**
نقص تروية حاد
أم دم بطين أيسر
اعتلال عضلة قلبية بنقص التروية

**فرط الحمل الضغطي:**
ارتفاع الضغط
التضيق الأبهري

**فرط الحمل الحجمي:**
القلس التاجي
القصور الأبهري

**السموم:**
الإيتانول
الكوكائين
الدوكسوروبسين (أدريامايسين).

**استقلابية-صماوية:**
عوز التيامين
الداء السكري
الانسمام الدرقي

**ارتشاحي:**
الداء النشواني
الهيموكروماتوز

**التهابي:**
التهاب العضلة القلبية الحموي

قد تكون التقلصية العضلية القلبية طبيعية لكن قساوة البطين غير المطاوع تضعف الامتلاء الانبساطي. وبالتالي، تؤدي الزيادات الصغيرة في الحجم البطيني الأيسر إلى زيادة واضحة في ضغط امتلاء البطين الأيسر. مما قد يؤدي إلى احتقان رئوي.

قد يخضع القلب المصاب بالقصور أيضاً إلى تبدلات في حجم وشكل وكتلة البطين الأيسر من أجل الحفاظ على جريان كافٍ للدم نحو الأمام. وتعرف هذه العملية بإعادة التشكيل remodeling وتحدث استجابة لفقدان الخلية العضلية القلبية. كما هو الوضع بعد احتشاء العضلة القلبية. أو استجابة لفرط حمل هيموديناميكي كما هو الوضع في القصور الدسامي الأبهري أو التاجي. وتتجلى الاستجابة البدئية بفرط نمو الخلايا العضلية الحيوية (و يحدث ذلك بشكل أساسي عبر زيادة في طول الخلية). وتوسع بطيني (الذي يساعد في الحفاظ على النتاج القلبي ويقلل الشدة القلبية إلى الحد الأدنى). لكن إذا كان فرط النمو غير كافٍ لتعديل الشدة القلبية، تحدث حلقة مفرغة. حيث يؤدي فرط تمطط الخلايا العضلية إلى زيادة في موت الخلايا العضلية والتوسع البطيني وتطور جوف بطيني أيسر كروي. مما يؤدي إلى حدوث المزيد من الشدة القلبية.

يتحرض بدء التبدلات الميكانيكية بشكل جزئي عبر تفعيل العديد من الأجهزة العصبية الهرمونية. ويساعد جهاز الرينين-أنجيوتانسين في الحفاظ على النتاج القلبي والإرواء النسيجي عبر تحريض التقبض

**الشكل 6-1:** منحنيات الوظيفة البطينية الطبيعية والشاذة. عندما يكون ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر أعلى من 20 ملمز (A). غالباً ما تحدث وذمة الرئة. ويكون تأثير المدرات أو التمدد الوريدي هو التحرك للأيسر على طول نفس المنحني. مما يؤدي إلى تحسن في الاحتقان الرئوي مع الحد الأدنى من الانخفاض في النتاج القلبي. ويكون حجم الضربة سيئاً في أية نقطة على طول منحني التقلصية الضعيفة هذا. وبالتالي، تعتبر المناورات العلاجية التي يمكن أن ترفعه أكثر نحو المنحني الطبيعي ضرورية في تحسين النتاج القلبي بشكل واضح. وبعكس تأثير المدرات، يكون تأثير الديجوكسينات أو المعالجة الموسعة للشرايين لدى مريض قصور قلبي هو دفع المريض نحو منحني وظيفة بطينية آخر وسطي بين المنحني الطبيعي والمنحني الضعيف. وعندما تتحرك وظيفة البطين الأيسر لدى مريض من A إلى B عبر إعطاء أحد هذه العناصر. يمكن أيضاً أن ينخفض ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر بسبب ضعف الوظيفة القلبية. وقد يؤدي الإعطاء الزائد للمدرات أو المددات الوريدية إلى نقل المريض أكثر نحو الأيسر على طول نفس المنحني من B إلى C وتقليل خطورة وذمة الرئة. ويمكن للعامل الموسع وعائياً الذي يملك تأثيراً موسعاً وريدياً وشريانياً معاً (مثل النتروبروسايد) أن يدفع هذا المريض مباشرة من A إلى C. وعندما يقوم هذا العنصر بدفع المريض من A إلى D بسبب زيادة التوسع الوريدي أو إعطاء المدرات. يمكن أن ينخفض النتاج القلبي بشكل شديد. حتى لو بقي ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر طبيعياً (10ملمز) بالنسبة لقلب طبيعي. وبالتالي يعتبر ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر بين 15-18 ملمز مثالياً عادة في القلب المصاب بالقصور. من أجل تحقيق الحد الأقصى من النتاج القلبي مع تجنب وذمة الرئة.

الوعائي الشرياني من خلال إنتاج الأنجيوتانسين II وتمدد الحجم داخل الوعائي عبر احتباس الصوديوم والماء. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تحرير الفازوبريسين إلى السماح بامتصاص الماء الحر من الكلية. ويساعد الجهاز العصبي الودي في المحافظة على الإرواء النسيجي عبر زيادة المقوية الشريانية، بالإضافة إلى زيادة معدل القلب والتقلصية البطينية.

في جميع الأحوال، يترافق تفعيل هذه الأجهزة مع تأثيرات ضارة متعددة. تتضمن ارتفاع ضغوط الامتلاء البطينية، والتي قد تؤدي إلى وذمة رئوية و/أو جهازية، وضعف الوظيفة القلبية بشكل تالي لزيادة المقاومة الوعائية المحيطية، وتحريض الضخامة العضلية القلبية وإعادة تشكيل البطين الأيسر. وتكون تبدلات سوء التكيف هذه هي المسئولة عن العديد من الأعراض والعلامات المرافقة لقصور القلب الاحتقاني وهي التي تشكل الأساس المنطقي للمعالجة.

عند أخذ هذه التأثيرات بعين الاعتبار. واستجابة للزيادة في ضغوط الامتلاء البطينية، تقوم الخلايا العضلية القلبية بإفراز الببتيد الأذيني المدر للصوديوم atrial natriuretic peptide والببتيد الدماغي المدر للصوديوم brain natriuretic peptide (BNP). ويبدو أن التركيز البلاسمي لكلا الهرمونين يرتفع لدى مرضى القصور القلبي.

لكن يبدو بأن BNP يعتبر أكثر فائدة سريرياً من حيث أنه لا يتم التعبير بمقادير عالية من قبل العضلية القلبية الطبيعية. ورغم أن الببتيدات المدرّة للصوديوم داخلية المنشأ تعزز إطراح الملح والماء كلوياً وتؤدي إلى توسع وعائي، إلا أنها غير مؤثرة نسبياً في عكس تبدلات سوء التكيف المرافقة لجهاز الرينين-أنجيوتانسين والجهاز العصبي الودي.

## تقييم مرضى القصور القلبي:

تعتبر القصة والفحص السريري جزءاً أساسياً في تشخيص القصور القلبي وتحديد السبب المستبطن أو المؤهب له. وتعتبر الزلة التنفسية أحد التظاهرات الأساسية للقصور القلبي البطيني الأيسر، وتكون مرتبطة بارتفاع الضغط الوريدي الرئوي. ولدى مرضى القصور القلبي المزمن، يحدث تقاصر التنفس بشكل بدئي أثناء الجهد لكنه يمكن أن يتطور إلى حدوثه أثناء الراحة. غالباً ما تزداد الزلة التنفسية ذات المنشأ القلبي سوءاً في وضعية الاستلقاء (زلة اضطجاعية orthopnea) عندما يؤدي ازدياد العود الوريدي إلى المزيد من الارتفاع في الضغط الوريدي الرئوي.تحدث الزلة الانتيابية الليلية paroxysmal nocturnal dyspnea بعد عدة ساعات من النوم ويحتمل أن تكون ناجمة عن إعادة توزع مركزي للوذمة. عندما يكون القصور القلبي ذو سيطرة انقباضية مع نتاج قلبي منخفض، قد يشتكي المريض في البدء من التعب الناجم عن تناقص الجريان الدموي إلى العضلات الجهدية. وفي بعض الحالات يتأخر تطور القصور القلبي وقد يقوم المريض دون دراية بتقييد فعالياته. لذلك، يجب أن تتضمن القصة تقييماً ليس فقط لأعراض المريض بل لمستوى فعاليته أيضاً (السعة الوظيفية). وسوف يشتكي العديد من المرضى من وذمة محيطية تصيب عادة الطرفين السفليين والتي تسوء غالباً خلال النهار وتتراجع أثناء الليل مع رفع الساقين. ولدى مرضى القصور القلبي الشديد طويل الأمد، يمكن للوذمة أن تصيب الفخذين والبطن ويتطور الحبن ascites لدى المريض.

يرتبط العديد من موجودات الفحص السريري في قصور القلب بالتبدلات العصبية الهرمونية التي تساعد على معاوضة تناقص النتاج القلبي. حيث يحدث أحياناً ازدياد في معدل القلب نتيجة لازدياد المقوية الودية. كما أن الضغط النبضي قد يتضيق بشكل تالي للتقبض الوعائي المحيطي. وعند ارتفاع ضغوط امتلاء البطين الأيسر، يمكن سماع الخراخر crackles عند إصغاء الساحتين الرئويتين. في حين أن ارتفاع ضغوط امتلاء الجانب الأيمن يؤدي إلى تمدد أوردة العنق. وعند إصابة الكبد أيضاً بالاحتقان، يؤدي الضغط الخفيف المطبق على الربع العلوي الأيمن إلى جعل الأوردة الوداجية أكثر احتقاناً ( الجذر الكبدي الوداجي). قد يؤدي جس المنطقة حول القلبية إلى كشف ضخامة بطين أيسر. يعتبر الصوت القلبي الثالث أو الخبب متوافقاً مع سوء وظيفة انقباضية وقد ينشأ من البطين الأيسر أو الأيمن. في حين أن الصوت القلبي الرابع يشير إلى بطين غير مطاوعة لكنه لا يعتبر نوعياً للقصور القلبي. تعتبر نفخات كل من القلس التاجي ومثلث الشرف شائعة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني وقد تتزايد خلال فترة عدم مطاوعة حادة. وكما ذكر سابقاً، تعتبر الوذمة من الموجودات الشائعة على الفحص السريري وقد تكون مرتبطة بارتفاع الضغط الوريدي و/أو زيادة احتباس الصوديوم والماء. ولدى المرضى طريحي الفراش، يمكن للوذمة أن تكون مسيطرة في المنطقة حول العجزية.

لا يعتبر تخطيط القلب الكهربائي نوعياً لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني، لكنه قد يؤمن نظرة لسببية سوء الوظيفة القلبية، مثل احتشاء العضلة القلبية السابق، أو فرط نمو البطين الأيسر أو اضطراب نظم مميز. ويمكن لصورة الصدر الشعاعية البسيطة أن تظهر ضخامة حجرات وعلامات الاحتقان الرئوي (الشكل 6-2). وتؤدي معالجة القصور القلبي إلى تحسين الاحتقان الوعائي على صورة الصدر، لكن هذه التبدلات يمكن أن تتأخر خلف التحسن السريري بحوالي 24-48 ساعة. وهنالك بعض الاختبارات الكيميائية الدموية المعينة يمكن أن تتبدل لدى مريض القصور القلبي. قد ينخفض تركيز صوديوم المصل، وذلك بسبب زيادة احتباس الماء مع تفعيل جهاز الرينين-أنجيوتانسين. وقد تكون الوظيفة الكلوية مصابة بسبب آفة كلوية داخلية و/أو تناقص الإرواء الناجم عن التقبض الوعائي الشرياني الكلوي وانخفاض النتاج القلبي. يعتبر الاحتقان الكبدي شائعاً في قصور القلب الأيمن وقد يؤدي إلى ارتفاع مستويات أنزيمات الكبد.

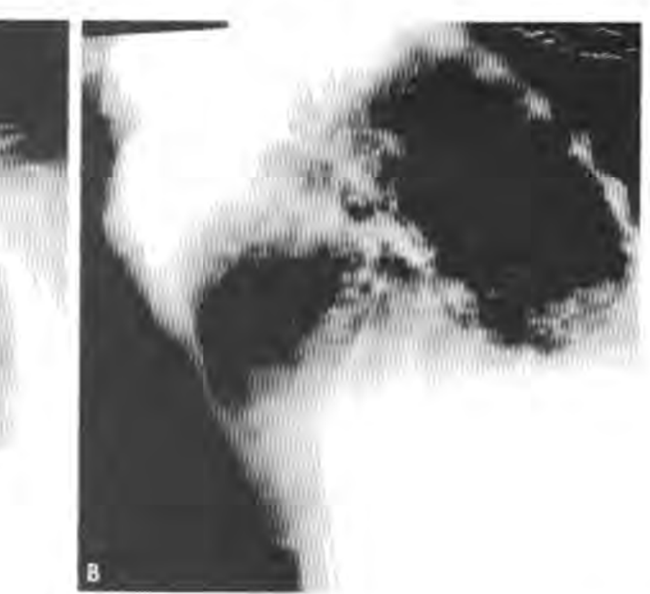
حيث أن العديد من علامات وأعراض القصور القلبي تحدث أيضاً في الآفات التنفسية، قد يكون من الصعب التمييز بين هاتين الحدثيتين المرضيتين. ويتم توجيه المعالجة البدئية نحو الأسباب الرئوية والقلبية الفعالة بانتظار إمكانية إجراء المزيد من الفحوص. هنالك معايرة متوفرة حديثاً تقوم بقياس سريع لتركيز الـ BNP في البلاسما وتعتبر واعدة كمساعد في تشخيص القصور القلبي لدى مريض يتظاهر بزلة تنفسية. وقد أظهرت الدراسات السريرية أن مستويات BNP ترتفع لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر العرضية في حين أنها تبقى طبيعية لدى مرضى الزلة التنفسية التالية لأسباب غير قلبية. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط مستويات BNP بشكل مباشر مع شدة القصور القلبي ويمكن استخدامها لدى مريض ما كوسيلة قياس فعالة للاستجابة للمعالجة مع الزمن.

من الهام جداً ملاحظة أن الوذمة الرئوية يمكن أن تكون أيضاً ثانوية لأسباب غير قلبية، مثل الانتان الشديد، والانسمام الدوائي والأذية العصبية. ويمكن تمييز هذه المتلازمة (التي تسمى متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين adult respiratory distress syndrome) عن الوذمة الرئوية ذات المنشأ القلبي بوجود ضغط إسفيني شعري رئوي منخفض أو طبيعي. قد تشاهد الوذمة المحيطية في حالات مرضية أخرى غير قصور القلب الاحتقاني. حيث أن الآفات الكلوية (خاصة المتلازمة النفروزية) والتشمع وداء الركودة الوريدية الشديدة يمكن أن تترافق مع وذمة محيطية.

## المعالجة:

لا يجب توجيه معالجة قصور القلب الاحتقاني نحو تخفيف أعراض المريض فقط، بل أيضاً معالجة الأسباب المستبطنة أو المؤهبة (الجدول 6-2). يجب تثقيف المرضى حول أهمية الإذعان للمعالجة الدوائية، بالإضافة إلى تقييد الوارد الغذائي من الملح والسوائل. هنالك اضطرابات نظم (مثل الرجفان البطيني) يمكن أن تؤهب لقصور القلب الاحتقاني وقد تحتاج إلى معالجة نوعية. كما أن معالجة الداء الدسامي أو الداء الشرياني الإكليلي الحاد يمكن أن يؤدي إلى تحسين أعراض القصور لدى المرضى.

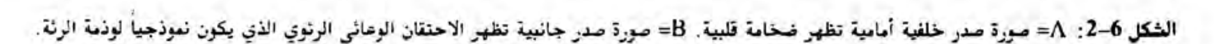



**الشكل 6-2:** A= صورة صدر خلفية أمامية تظهر ضخامة قلبية. B= صورة صدر جانبية تظهر الاحتقان الوعائي الرئوي الذي يكون نموذجياً لوذمة الرئة.

**الجدول 6-2: مؤهبات القصور القلبي**

| |
|---|
| سوء الوارد الغذائي (الصوديوم والماء). |
| عدم المطاوعة مع الأدوية |
| تطور اضطراب نظم قلبي |
| ارتفاع ضغط غير مسيطر عليه |
| آفة طبية موجودة سابقاً (ذات رئة، سوء وظيفة كلوية). |
| شذوذ قلبي جديد (نقص تروية حاد، قصور دسامي حاد). |



بالإضافة إلى ذلك، يمكن لتصحيح المشاكل الطبية المتزامنة أن يساعد في تثبيت الوظيفة القلبية.

## المعالجة غير الدوائية:

يجب توجيه جميع مرضى القصور القلبي نحو تقييد الوارد الغذائي من الصوديوم إلى حوالي 2غ/يوم. كما يجب أيضاً الحد من السوائل من أجل تجنب نقص صوديوم الدم. ويساعد إنقاص الوزن لدى المريض البدين في إنقاص حمل عمل القلب المصاب بالقصور. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبرامج إعادة التأهيل القلبي بالجهد الخاضع للمراقبة أن تساعد في التخفيف من أعراض القصور القلبي وتحسين السعة الوظيفية لدى مرضى انتقائيين.

## المعالجة الدوائية:

### المدرات:

يعتبر احتباس الملح والماء شائعاً في قصور القلب الاحتقاني نتيجة لتفعيل جهاز الرينين-أنجيوتانسين-ألدوسترون. وقد تساعد المدرات في تعزيز الاطراح الكلوي للصوديوم والماء وتؤمن تخفيفاً سريعاً للاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية وتعتبر مدرات العروة (مثل الفوروساميد) عناصر مفضلة في معالجة القصور القلبي العرضي. لكن عند المرضى المقاومين للجرعات العالية من هذه العناصر، قد تكون المدرات التي تحصر امتصاص الصوديوم في مناطق مختلفة ضمن النفرون مفيدة. ويعتبر السبيرونولاكتون فريداً ضمن هذه العناصر من حيث كونه ينقص نسبة الاستشفاء للقصور القلبي والوفيات القلبية لدى مرضى القصور القلبي الشديد (الصنف III أو IV حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك).

من الهام جداً ملاحظة أن المعالجة بالمدرات تؤدي إلى خفض ضغوط الامتلاء داخل القلبي، وبالتالي نقص النتاج القلبي حسب آلية فرانك-ستارلينغ. ويمكن تحمل هذا التبدل بشكل جيد لدى أغلب المرضى. إلا أن تناقص النتاج القلبي عند بعضهم يؤدي إلى تناقص الإرواء الكلوي وارتفاع مستويات البولة الآزوتية الدموية والكرياتينين.

### الموسعات الوعائية:

هنالك عدد من الموسعات الوعائية يمكن أن تعكس التقبض الوعائي المحيطي الذي يشاهد في قصور القلب الاحتقاني. وتعتبر مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين angiotensin-converting enzyme (ACE) أكثر زمر الموسعات الوعائية أهمية. تساعد هذه العناصر في تحسين أعراض القصور القلبي في قسم منها عبر حصر إنتاج الأنجيوتانسين II وإنقاص الحمل البعدي. كذلك، تبين أن مثبطات ACE تنقص الوفيات لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر العرضية وغير العرضية على السواء. وتتضمن التأثيرات الجانبية الرئيسية للـ ACE كلاً من هبوط الضغط وفرط بوتاسيوم الدم وآزوتيمية الدم. قد يحدث السعال في حوالي 10 ٪ من المرضى ويكون مرتبطاً بزيادة مستويات البراديكينين المرافقة لاستخدام مثبط ACE.

تؤدي مشاركة الهيدرالازين مع النترات الفموية أيضاً إلى إنقاص نسبة الوفيات لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني العرضي، لكن ليس بنفس درجة مثبطات ACE. ويؤمن هذا التشارك بديلاً للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل مثبطات ACE أو الذين قد يحتاجون إلى معالجة إضافية من أجل السيطرة على الضغط الدموي. بالإضافة إلى ذلك، أشارت العديد من الدراسات الانتقائية إلى أن مشاركة الهيدرالازين مع النترات قد يكون أكثر فائدة من مثبطات ACE في معالجة قصور القلب لدى الأمريكان من أصل إفريقي. وهنالك تجارب تجرى حالياً لاختبار فائدة الهيدرالازين مع النترات بشكل مضاف إلى المعالجة المعتادة لدى الأمريكان من أصل إفريقي.

هنالك صنف أحدث من هذه العناصر هو معاكسات مستقبل الأنجيوتانسين II، يقوم بمنع ارتباط الأنجيوتانسين II مع مستقبله. ويؤدي ذلك نظرياً إلى حصر تأثيرات الأنجيوتانسين المنتج في تيار الدم، بالإضافة إليه في مستوى الأنسجة. كذلك، لا تتدخل حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II في استقلاب البراديكينين وبالتالي لا تترافق مع السعال. وقد أشارت العديد من الدراسات التي تقارن مثبطات ACE مع حاصرات الأنجيوتانسين II إلى أن كلا الصنفين يملك فعالية متساوية في إنقاص نسبة الإمراضية والوفيات لدى مرضى قصور القلب. إلا أن التوجيهات الحديثة لتدبير القصور القلبي المزمن تنصح بالحفاظ على حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II لاستخدامها فقط لدى المرضى الذين لا يتحملوا مثبطات ACE.

تؤدي التأثيرات عضلية الانحياز السلبية لحاصرات أقنية الكالسيوم وتفعيلها للجهاز العصبي الودي إلى جعل هذه العناصر أقل جاذبية في معالجة مرضى قصور القلب الاحتقاني. وقد أظهرت العديد من الدراسات بشكل خاص زيادة سوء أعراض قصور القلب لدى المرضى المعالجين بالنيفيديبين. وتظهر حاصرات أقنية الكالسيوم الأخرى (مثل الديليتيازم) تحسيناً في الأعراض والسعة الوظيفية دون تأثير مؤذي على البقيا لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي مجهول السبب. وقد تمت دراسة الأميلوديبين لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية بنقص التروية أو بدون نقص تروية، ولم يترافق هذا الدواء أيضاً مع زيادة الإمراضية والوفيات. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يتمتع مرضى اعتلال العضلة القلبية دون نقص تروية بأقصى فائدة على البقيا عند علاجهم بالأميلوديبين. وهنالك حاجة للمزيد من الدراسات حول هذه العناصر قبل وضع توصيات عامة حول استخدامهم لدى مرضى قصور القلب.

### العناصر عضلية الانحياز:

يساعد هذا الصنف من العناصر في تخفيف أعراض القصور القلبي عبر زيادة التقلصية البطينية. ويعتبر الديجوكسين هو أقدم هذه العناصر وأكثرها شيوعاً، ويترافق مع تحسن عرضي في قصور القلب لدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية. لكن أظهرت تجربة حديثة عدم وجود تحسن واضح في البقيا بين المرضى العشوائيين المعالجين بالديجوكسين مقارنة مع المرضى المعالجين بالعلاج الوهمي (placebo). وقد كان هنالك تناقص خفيف في الوفاة التالية للقصور القلبي، لكن ذلك تعاكس مع زيادة بسيطة في الوفاة بسبب اضطرابات النظم. وبشكل عام، يجب اللجوء إلى المعالجة بالديجوكسين لدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر الذين يبقون عرضيين بعد المعالجة بأحد مثبطات ACE مع مدر. ولا توجد دلائل على أن الديجوكسين يجب إعطاؤه لدى مريض مصاب بسوء وظيفة بطين أيسر غير عرضية. كذلك، قد يكون الديجوكسين مؤذياً لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية الارتشاحي (كما هو الأمر في الداء النشواني).

لقد تم حديثاً إجراء تقييم للعديد من الأصناف الأخرى للعناصر عضلية الانحياز الفموية في معالجة قصور القلب الاحتقاني (مثل الميلرينون والفيزنارينون والكساموتيرول). وقد ترافقت جميع هذه العناصر مع زيادة نسبة الوفيات عند استخدامها بشكل طويل الأمد.

### حاصرات بيتا:

كما ناقشنا سابقاً، هنالك العديد من الأعراض المرافقة لقصور القلب تكون ناجمة عن تفعيل العديد من الأجهزة العصبية الهرمونية، بما فيها الجهاز العصبي الودي. وقد يساعد تحرير الكاتيكولامينات أول الأمر في الحفاظ على الضغط الدموي والنتاج القلبي. لكنه على المدى الطويل يؤدي إلى زيادة العمل القلبي وقد يحرض المزيد من الأذية العضلية القلبية. وبالتالي يمكن للمعالجة بحاصرات بيتا أن تكون مفيدة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني عبر معاكسة التأثيرات المزمنة للتحريض الودي. وحتى الوقت الحاضر، هنالك ثلاث حاصرات بيتا (الميتوبرولول والبيزوبرولول والكارفيديلول) تظهر التجارب السريرية فائدتها في تحسين الجزء المقذوف من البطين الأيسر والبقيا لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر العرضية. ويعتبر الكارفيديلول هو الوحيد من هذه العناصر الذي يتميز أيضاً بأنه مضاد أكسدة وحاصر ألفا، وهي خواص إضافية قد تكون مفيدة لدى مرضى قصور القلب. وتجري حالياً تجارب سريرية للمقارنة بين فعالية الميتوبرولول والكارفيديلول لدى مرضى قصور القلب. وبانتظار نتائج هذه التجارب، يجب استخدام أحد حاصرات بيتا تلك في المعالجة لدى مرضى استقرت حالتهم على مثبط ACE والديجوكسين ومدر مع بقائهم عرضيين (الصنف II حتى IV حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك).

### مضادات التخثر:

يحدث الخثار والصمات الخثارية لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني تالية لركودة الدم أو الخثار داخل القلب أو اضطرابات النظم الأذينية. ورغم أن المعالجة بالوارفارين طويلة الأمد ما تزال مثاراً للجدل، إلا أن هنالك مرضى معينين يمكن أن يستفيدوا من استخدامه، بما فيهم مرضى الرجفان الأذيني المزمن أو الرفرفة flutter، ومرضى الخثار الجداري المميز بالإيكو القلبي أو تصوير البطينات، ومرضى النظم الجيبي مع جزء مقذوف من البطين الأيسر أقل من 20 ٪.

## قصور القلب المعند:

رغم المعالجة الدوائية الكافية، يفشل العديد من المرضى المصابين بقصور القلب الاحتقاني في الحصول على تحسن واضح في الأعراض. وقد تبرز الحاجة في هذه الحالات إلى المعالجة بالعناصر عضلية الانحياز الوريدية لفترة 24-96 ساعة، بشكل متزامن عادة مع مراقبة هيموديناميكية ( قثطرة سوان-غانز) من أجل تحقيق ثبات في حالة المريض. أحد أكثر هذه العناصر شيوعاً هو الدوبوتامين، ويؤدي إلى

تعزيز تقلصية القلب وإنقاص التقبض الوعائي المحيطي عبر تحريض مستقبلات بيتا-2. يعتبر الأمرينون مثبطاً وريدياً للفوسفودي استراز يملك تأثيرات مشابهة على التقلصية والحمل البعدي. يؤدي إعطاء هذ- !له:١ ـر غالباً إلى حدوث الإدرار. خاصة عند إعطائها بشكل متزامن مع مدرات العروة. يؤدي استخدام موسعات وعائية وريدية (مثل نيتروبروسايد الصوديوم) عند المرضى الذين ترتفع لديهم المقاومة الوعائية الجهازية بشكل واضح إلى إحداث انخفاض واضح في الحمل البعدي ويحسن النتاج القلبي. هنالك عنصر متوفر حديثاً هو النيسيريتيد وهو شكل معاوض من BNP البشري تبين أنه ينقص المقاومة الوعائية المحيطية والرئوية، ويزيد النتاج القلبي، ويسمح بالإدرار بشكل مشابه للعناصر عضلية الانحياز والموسعات الوعائية المعتادة. كذلك، يتمتع النيسيريتيد بنسبة أقل لتحريض اضطرابات نظم خطيرة مقارنة مع الدوبوتامين.

عند فشل الوسائل السابقة في إحداث استجابة مدرّة جيدة، يتم إعطاء الدوبامين بجرعة تتراوح بين 2-5 مكغ/كغ/د بحيث يسهل إطراح الصوديوم والماء عبر تحريض المستقبلات الدوبامينية في الكلية. وعند ترافق القصور القلبي مع هبوط ضغط. قد نحتاج إلى جرعات أعلى من الدوبامين. عند إعطاء الدوبامين بجرعات تتجاوز 5 مكغ/كغ/د، يؤدي إلى زيادة معدل القلب والمقاومة الوعائية المحيطية عبر تحريض مستقبلات بيتا-1 وآلفا. ورغم أن هذه الجرعة من الدوبامين يمكن أن تساعد في استقرار الضغط الدموي. إلا أن زيادة الحمل البعدي قد تملك بعض التأثيرات الضارة على القلب المصاب بالاعتلال. كذلك، يمكن للدوبامين أن يحرض حدوث اضطراب نظم قد يؤدي إلى المزيد من عدم الاستقرار الهيمودناميكي. وعند استمرار هبوط الضغط رغم إعطاء جرعات تتجاوز 15 مكغ/كغ/د، يجب اللجوء إلى أجهزة المساعدة الميكانيكية (مثل مضخة البالون داخل الأبهري) كوسائل في تحقيق استقرار المريض.

في حالة المرضى الذين لا يكون بالإمكان فطامهم عن الدعم الدوائي أو الميكانيكي، أو عند مرضى الإصابة الوظيفية الشديدة المعندة على المعالجة الطبية، يجب أخذ خيار زراعة القلب بعين الاعتبار كوسيلة لتحسين الأعراض وإطالة البقيا (راجع الفصل 12).

## أجهزة المساعدة القلبية:

تعتبر مضخة البالون داخل الأبهري intra-aortic balloon pump جهاز الدعم الميكانيكي الأكثر استخداماً. يمكن إدخال هذا الجهاز عبر الجلد عن طريق الشريان الفخذي ودفعه ضمن الأبهر الصدري النازل. يحدث نفخ البالون خلال الانبساط وهكذا يتعزز ضغط الإرواء في الأبهر الداني والشرايين الإكليلية. ويحدث زوال النفخ فوراً قبيل بدء الانقباض، مما يؤدي إلى تناقص واضح في المعاوقة الأبهرية وبالتالي انخفاض مميز في الحمل البعدي. يعتبر هذا الجهاز مفيداً بشكل خاص في تحقيق استقرار مرضى الآفة الإكليلية الشديدة قبل عمليات إعادة التروية عبر الجلد أو جراحياً. كذلك، قد يؤمن هذا الجهاز دعماً هيمودناميكياً لدى مرضى القلس التاجي الشديد أو الفتحة بين البطينين المكتسبة قبل الإصلاح الجراحي. ولدى مرضى قصور القلب الاحتقاني المعند، يمكن لمضخة البالون داخل الأبهري أن تقوم بدور وسيلة مؤقتة بانتظار إمكانية إجراء زرع القلب.

بالإضافة إلى مضخة البالون داخل الأبهري، هنالك العديد من أجهزة الدعم البطيني قصيرة الأمد التي تؤمن دعماً هيموديناميكياً بعد إعادة التوعية الإكليلية أو عند المرضى بانتظار عملية زرع القلب. يتم وضع هذه الأجهزة عبر الجلد أو عبر شق بضع قص ويمكن استخدامها لدعم أي من البطينين. يتم جمع الدم من الأذينة اليمنى أو اليسرى ضمن مخزن خارج الجسم ومن ثم يتم ضخه بشكل فعال ضمن الدوران الرئوي أو الجهازي بواسطة جهاز المساعدة. وتستخدم هذه الوحدات لتأمين الدعم الهيودناميكي لعدة أيام أو أسابيع. هنالك أجهزة مشابهة يتم زرعها ضمن البريتوان وتستخدم لفترات أطول وتسمح للمريض بالتنقل. وقد اكتسبت هذه الأجهزة حديثاً الموافقة على الاستعمال فقط لدى المرضى الذين هم مرشحين فعالين لزرع القلب مع فشل المعالجة الدوائية المعتادة لقصور القلب. وتخضع حالياً أجهزة مساعدة البطين الأيسر، بالإضافة إلى القلب الاصطناعي الكامل، إلى استقصاءات سريرية كمعالجة معيضة قلبية بدئية.

## الوذمة الرئوية الحادة:

يجب توجيه المعالجة البدئية لدى المرضى ذوي البدء الحاد للوذمة الرئوية نحو تحسين الأكسجة وتأمين الاستقرار الهيموديناميكي. وتتضمن المعالجة المعتادة تعويض الأكسجين وإعطاء مدرات العروة وريدياً. ويساعد إعطاء النتروغليسيرين تحت اللسان أو وريدياً في إنقاص الحمل القبلي عبر توسيع الأوعية وقد يحدث زوالاً للأعراض لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية بنقص التروية أو بدون وجود نقص تروية. ويقوم المورفين الوريدي بالتصرف بأسلوب مشابه لكن يجب استخدامه بحذر مع أخذ تأثيراته المثبطة للتنفس بعين الاعتبار. ولدى مرضى ارتفاع الضغط الشديد أو قصور القلب الاحتقاني المرتبط بالقلس الأبهري أو التاجي، يفيد استخدام موسع وعائي شرياني (مثل نيتروبروسايد الصوديوم) في إنقاص الحمل البعدي.

يحتاج تقييم استجابة المريض للمعالجة إلى قياس متكرر للضغط الدموي ومعدل القلب وإرواء الأعضاء الانتهائية وإشباع الأكسجين. وقد نحتاج إلى الدعم بالتنفس الآلي عند مرضى نقص التروية المستمر أو الحماض التنفسي. يمكن لقثطرة الشريان الرئوي أن تفيد في تحديد ضغوط الامتلاء والنتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية، وفي مراقبة الاستجابة للمعالجة. وعند مرضى الوذمة الرئوية المعندة، قد نضطر إلى اللجوء إلى عنصر عضلي الانحياز أو إلى مضخة البالون ضمن الأبهر.

## سوء الوظيفة الانبساطية:

يحدث سوء الوظيفة الانبساطية عندما يكون هنالك استرخاء شاذ في البطين الأيسر، مما يضعف الامتلاء ويؤدي إلى ارتفاع الضغوط الوريدية الرئوية وضغوط البطين الأيسر والأذينة اليسرى. قد تساهم شذوذات الامتلاء الانبساطي في أعراض القصور القلبي لدى مرضى تناقص الوظيفة البطينية اليسرى. إلا أن حوالي ثلث حالات قصور القلب الاحتقاني ترتبط مباشرة بسوء وظيفة انبساطية، مع الحد الأدنى من ضعف المقاومة الانقباضية البطينية اليسرى.

تتضمن أسباب سوء الوظيفة الانبساطية كلاً من نقص التروية الحاد المترافق مع آفة شريانية إكليلية، وارتفاع الضغط المزمن، والتضيق الأبهري (خاصة عند وجود ضخامة بطين أيسر)، واعتلال العضلة القلبية الارتشاحي (الجدول 6-3). بالإضافة إلى ذلك، قد يحدث سوء الوظيفة الانبساطية لدى المسنين والسكريين، حتى بغياب آفة شريانية إكليلية مميزة أو ضخامة بطين أيسر.

تعتبر الزلة التنفسية على الجهد أشيع الأعراض المرافقة لسوء الوظيفة الانبساطية، لكن، قد تكون الأعراض لدى بعض المرضى ذات بدء مفاجئ وتترافق مع وذمة رئوية حادة. يمكن وضع تشخيص سوء الوظيفة الانبساطية باستخدام تصوير القلب بالإيكو أو التصوير البطيني بالنظائر المشعة عبر إظهار وظيفة انقباضية بطينية يسرى طبيعية لدى مريض يتظاهر بأعراض وعلامات كلاسيكية لقصور القلب الاحتقاني.و قد يساعد تصوير القلب بالايكو أيضاً في تمييز الأسباب المحتملة، مثل ضخامة البطين الأيسر. وشذوذات حركة الجدار المنطقية التي تشير إلى آفة إكليلية، والشذوذات الدسامية وآفات العضلة القلبية الاحتشائية.

يجب أن يتم تركيز معالجة سوء الوظيفة الانبساطية على تمييز وتصحيح السبب المستبطن، مثل نقص التروية أو ارتفاع الضغط. وقد تكون المعالجة الدوائية بحاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم مفيدة في هذا السياق عبر إبطاء معدل القلب، وبالتالي زيادة الزمن للامتلاء البطيني وإنقاص الحاجة العضلية القلبية للأكسجين لدى مرضى الآفة الشريانية الإكليلية، وخفض الضغط الشرياني. يعتبر مرضى سوء الوظيفة الانبساطية حساسين للتبدلات في ضغوط امتلاء البطين الأيسر. لذلك يجب استخدام المدرات والنترات بحذر لأن تناقص الحمل القبلي قد يؤدي إلى تناقص امتلاء البطين الأيسر، وتناقص النتاج القلبي وهبوط الضغط. وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أن مثبطات ACE قد تكون مفيدة أيضاً عبر خفض الضغط الدموي الجهازي وتحسين استرخاء العضلة القلبية. ولا تعتبر العناصر عضلية الانحياز (مثل الديجوكسين) مفيدة بشكل عام في تدبير سوء الوظيفة الانبساطية المعزول، وقد تكون مؤذية في بعض الحالات (مثل الداء النشواني القلبي).

**الجدول 6-3: أسباب سوء الوظيفة الانبساطية**

نقص التروية الحاد.
ارتفاع الضغط المزمن.
التضيق الأبهري الشديد.
اعتلال العضلة القلبية الارتشاحي (مثل الأميلوئيد)
اعتلال العضلة القلبية الضخامي.

## آفاق مستقبلية

**بالرغم من التقدم في المعالجة الدوائية، يفشل العديد من مرضى قصور القلب الاحتقاني بالوصول إلى الاستقرار بالمعالجة الدوائية ويبقى لديهم ضعف وظيفي. ولدى العديد من هؤلاء الأشخاص، يحدث المزيد من التدهور في الوظيفة البطينية والذي يتميز بتزايد توسع الحجرة البطينية واضطرابات النقل داخل البطينات. وهنالك العديد من الأجهزة التي تهدف إلى معالجة هذه المظاهر الخاصة للمرض تخضع حالياً للتطوير وقد تكتسب دوراً هاماً في تدبير قصور القلب في المستقبل.**

**المعالجة بإعادة التزامن resunchronization:**

**يعتبر تأخر النقل داخل البطينات (و الذي يتظاهر بتطاول أمد QRS) اختلاطاً شائعاً لدى مرضى قصور القلب، ويترافق مع تناقص السعة الجهدية وسوء الإنذار على المدى الطويل. تؤدي المعالجة بإعادة التزامن أو تحديد الخطوة ثنائية البطين إلى المزيد من التقلص البطيني الطبيعي وتترافق مع تحسن في النتاج القلبي والجزء المقذوف للبطين الأيسر.كذلك، تظهر المعالجة بتحديد الخطوة ثنائية البطين تأثيراً مفيداً على إعادة تشكيل البطين الأيسر عبر إنقاص حجم البطين الأيسر وكتلة البطين الأيسر وشدة القلس التاجي. سريرياً، يتم ترجمة هذه التبدلات الهيموديناميكية والبنيوية إلى تحسن في مدة الجهد والسعة الوظيفية ونوعية الحياة. ورغم أن نتائج التجارب الباكرة تعتبر واعدة، إلا أنه لم يظهر أن المعالجة بتحديد الخطوة ثنائية البطين تؤدي إلى إنقاص نسبة الوفيات، وبالتالي يجب الحفاظ على هذه المعالجة لاستخدامها فقط لدى مرضى قصور القلب الشديد وتوسع المركب QRS الذين يبقون عرضيين رغم المعالجة الدوائية المثالية.**

**أجهزة الاحتواء الخارجية external containment devices:**

**يمكن لعملية إعادة التشكيل القلبي التي تتميز بزيادة توسع البطين الأيسر وترقق الجدار أن تؤدي لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر إلى ارتفاع في توتر الجدار وتفعيل آليات عصبية هرمونية تسبب المزيد من الضعف في الوظيفة العضلية القلبية. وقد أظهرت الأجهزة التجريبية التي تحتوي القلب بشكل منفعل في حيوانات التجربة أنها تقص حجم الجوف البطيني وتحسن الاستجابات العضلية القلبية للتحريض الأدرينرجي بيتا دون أن تضعف من امتلاء البطين الأيسر أو تتداخل مع الجريان الدموي الإكليلي. وهنالك حالياً تجارب عشوائية تقوم بتقييم فعالية هذه الأجهزة لدى مرضى المرحلة النهائية من اعتلال العضلة القلبية.**

# الفصل 7

# آفـــات القلـــب الولاديـــة

## اعتبارات عامة:

يعرف *الداء القلبي الولادي* *congenital heart disease* بأنه اضطراب في البنية أو الوظيفة القلبية يكون موجوداً عند الولادة. يختلط حوالي 0.8٪ من جميع المولودين أحياءً عادة بشذوذات قلبية خلقية لا تتضمن الدسام الأبهري ثنائي الشرفة bicuspid وانسدال الدسام التاجي prolapse (راجع الفصل 8)، التي تكون أكثر حدوثاً (2٪ و2.4٪، بالترتيب). قد تنجم الشذوذات القلبية الولادية عن شذوذات وراثية. أو عوامل بيئية. أو اشتراك الاثنين معاً. ويعتمد تأثير هذا الشذوذ على الوظيفة القلبية على التبدلات التي يسببها في الدوران. يمكن أن يتم كشف العديد من الشذوذات عند الولادة بسبب التبدلات الهيموديناميكية التي تحدث عند الانتقال من نمط الدوران الجنيني إلى نمط الدوران عند حديث الولادة (مثل بقاء القناة الشريانية patent ductus arteriosus [PDA] وتبادل منشأ الشرايين الكبيرة transposition of the great arteries). في حين أن العديد من الشذوذات الأخرى قد تكون غير ظاهرة سريرياً قبل فترة الطفولة أو أوائل البلوغ. حيث يمكن للنتائج الهيموديناميكية للآفة أن تتظاهر (الدسام الأبهري ثنائي الشرفة). أخيراً. يمكن أن لا يتم كشف بعض الشذوذات خلال الحياة (فتحة صغيرة بين الأذينتين atrial septal defect [ASD]) أو قد تزول عفوياً (فتحة عضلية صغيرة بين البطينين ventricular septal defect [VSD]). يقوم هذا الفصل بالتركيز على الشذوذات الخلقية الشائعة التي تتظاهر عند البالغين. بما فيها الآفات التي يسمح سيرها الطبيعي بالبقيا طويلة الأمد. وعلى الشذوذات التي يؤدي الإصلاح الجراحي فيها خلال مرحلة الإرضاع والطفولة إلى البقيا خلال مرحلة البلوغ.

## الدوران الجنيني والدوران التحولي:

يعتمد فهم النتائج الهيموديناميكية الفعالة للآفة القلبية الولادية على معرفة الدوران الجنيني fetal والتغيرات التي تحدث بعد الولادة. *خلال الحياة الجنينية*، يحدث التبادل الغازي عبر المشيمة في حين تتلقى الرئتين الحد الأدنى من الجريان الدموي بسبب المقاومة الوعائية الرئوية المرتفعة. ويمر الدم المؤكسج العائد من المشيمة عبر الكبد من خلال القنوات الوريدية ductus venosus ويدخل الوريد الأجوف السفلي. يختلط الدم في الوريد الأجوف السفلي مع الدم العائد من الطرفين السفليين والكبد ومن ثم يدخل الأذينة اليمنى، حيث يمر عبر الثقبة البيضوية foramen ovale إلى الأذينة اليسرى والبطين الأيسر. يتوجه الدم العائد عبر الوريد الأجوف العلوي نحو البطين الأيمن. وبسبب المقاومة الوعائية الرئوية المرتفعة خلال الحياة الرحمية، يتحول الدم المقذوف من البطين الأيمن إلى الأبهر الصدري النازل عبر القناة الشريانية. يقوم الدم المقذوف من البطين الأيسر بتغذية الرأس والطرفين العلويين. ويسير الدم المتبقي إلى الأبهر الصدري، حيث ينضم إلى التيار الكبير للدم الآتي من القناة الشريانية ويسير نحو الطرفين السفليين والمشيمة.

*عند الولادة* يؤدي انتفاخ الرئتين إلى هبوط دراماتيكي في المقاومة الوعائية الرئوية. وبالتالي، يسير الدم العائد من الأجوف العلوي والسفلي نحو البطين الأيمن ويتم قذفه نحو الدوران الرئوي. ويؤدي ازدياد حجم الدم العائد إلى الأذينة اليسرى إلى ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى وإغلاق الثقبة البيضوية. ويؤدي تشارك زيادة الأكسجة الشريانية مع التبدلات في إنتاج البروستاغلاندينات موضعياً إلى تقبض القناة الشريانية. وبالتالي تنغلق القناة الشريانية وظيفياً بعد 72 ساعة من الولادة وتشريحياً خلال 4-8 أسابيع.

## التضيق الأبهري الخلقي:

قد يحدث انسداد مخرج البطين الأيسر الخلقي على مستوى دسامي أو تحت دسامي أو فوق دسامي. وغالباً ما يكون التضيق الدسامي valvular stenosis تالياً لدسام أبهري ثنائي الشرفة، والذي يكون موجوداً في حوالي 2٪ من التعداد السكاني ويحدث عند الرجال بشكل أكثر شيوعاً من النساء. ويمكن للشذوذات القلبية الوعائية المرافقة أن تحدث عند أقل أو حوالي 20 ٪ من المرضى المصابين وتتضمن تضيق برزخ الأبهر coarctation of the aorta وPDA. نادراً ما يؤدي الدسام الأبهري ثنائي الشرفة إلى حدوث انسداد مهم خلال الرضاعة وأوائل الطفولة. إلا أن هذه البنية الشاذة تؤدي إلى جريان اندفاعي يسبب أذية الوريقات وتسمكها وتكلسها وتضيق الفتحة دون شك.

رغم أن القليل من مرضى التضيق الأبهري ثنائي الشرفة يبقون لا عرضيين خلال الحياة، إلا أن معظم الأشخاص مصابين يظهرون الأعراض خلال العقد الخامس والسادس من العمر. ومثل التضيق الأبهري المكتسب، تتضمن الأعراض الأكثر شيوعاً كلاً من الألم الصدري والغشي وقصور القلب الاحتقاني. وتشمل اختلاطات الدسام الأبهري ثنائي الشرفة كلاً من الموت المفاجئ (الذي يحدث خلال فترات الراحة أو الجهد) والتهاب الشغاف الانتاني (والذي غالباً ما يؤدي إلى قلس أبهري واضح). وفي حالات نادرة، يكون القلس الأبهري هو الشذوذ المسيطر الوحيد المرافق لدسام ثنائي الشرفة.

يكون الفحص السريري لمريض مصاب بدسام أبهري متضيق ثنائي الشرفة مشابهاً لمرضى التضيق الأبهري المكتسب ويتميز عادة بنفخة نوعية القذف ejection-quality على الحافة القصية اليسرى (الجدول 7-1). وفي حال كون الشرف ما تزال مطاوعة. يمكن سماع

قصفة القذف في أوائل الانقباض مع انفتاح الشرف. ويمكن أن تكون نفخة القصور الأبهري موجودة. خاصة عند وجود قصة التهاب شغاف لدى المريض.

يتم عادة تشخيص الدسام الأبهري ثنائي الشرفة وتحديد درجة التضيق و/أو القلس باستخدام تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر. وتظهر معالجة مرضى الانسداد المميز أو القصور في الفصل 8. وقد يظهر المرضى الأطفال والبالغين الصغار تحسناً واضحاً عبر تصنيع الدسام عبر الجلد percutaneous valvuloplasty. خاصة عندما يكون تكلس شرفات الدسام بحده الأدنى. وفي المرضى الأكبر سناً، أو المرضى الذين يظهرون تكلساً واضحاً في الشرفات، يبقى تبديل الدسام الأبهري هو العلاج المفضل.

تعتبر الأسباب الأخرى لانسداد مخرج البطين الأيسر الخلقي نادرة جداً. غالباً ما يتم تشخيص التضيق تحت الدسامي subaortic stenosis أولاً في مرحلة البلوغ ويتميز بوجود حجاب ليفي مميز ينقص من لمعة مخرج البطين الأيسر بين الحلقة التاجية وقاعدة الحاجز بين البطينين. ويتميز مرضى هذا الشذوذ بنفخة مخرج مميزة دون قصفة القذف الانقباضي المسموعة لدى مرضى الدسام الأبهري ثنائي الشرفة. يعتبر التضيق فوق الدسامي supravalvular stenosis حالة نادرة من انسداد المخرج وتتميز بدرجات متبدلة من تضيق جذر الأبهر الصاعد. يتم وضع تشخيص هذه الحالة عادة أثناء الطفولة وتترافق مع فرط كلس الدم وشذوذات متعددة هيكلية ووعائية واضطرابات عقلية تطورية.

## تضيق برزخ الأبهر:

يشكل تضيق برزخ الأبهر تضيقاً ليفياً في لمعة الأبهر يتوضع عادة بشكل قاصي من منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر عند موضع الرباط (القناة) الشرياني. ويكون هذا الشذوذ أكثر شيوعاً عند الرجال منه عند النساء (1/2). ويكون حوالي 25 ٪ من المرضى مصابين بدسام أبهري ثنائي الشرفة مرافق. كما أن التشوه خارج القلبي المرافق الأكثر شيوعاً هو أم دم في حلقة ويلس.

يؤدي تضيق برزخ الأبهر إلى انسداد برزخ البطين الأيسر ويسبب ارتفاعاً في الضغط الدموي في الأبهر الداني والأوعية الكبيرة مقارنة مع الأبهر القاصي والطرفين السفليين. ويساعد حدوث ضخامة البطين الأيسر في الحفاظ على حجم ضربة طبيعي بوجود زيادة الحمل البعدي. تبقى معظم حالات تضيق البرزخ غير مكتشفة حتى مرحلة البلوغ. حيث يمكن أن يؤدي البحث عن الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط الشرياني إلى كشف هذا التشوه. إذا لم تتم معالجة هذه الحالة، يتطور لدى أكثر من ثلثي المرضى سوء وظيفة البطين الأيسر وقصور القلب الاحتقاني في العقد الرابع من العمر. وتتضمن الاختلاطات الأخرى كلاً من تسلخ أو تمزق الأبهر. والصدمة التالية لارتفاع الضغط المزمن أو التمزق العفوي لأم دم دماغية. والتهاب الشغاف الذي يمكن أن يصيب التضيق أو الدسام الأبهري ثنائي الشرفة المرافق.

**الجدول 7–1: الموجودات في شذوذات قلبية منتقاة غير مختلطة**

| النمط | الموجودات الحكمية | تخطيط القلب الكهربائي | صورة الصدر |
|---|---|---|---|
| تضيق الأبهر الخلقي | تناقص الصدمة الأبهرية للأعلى | ضخامة LV | توسع أبهري بعد التضيق |
| | نبض قمي ثابت | | سيطرة LV |
| | S2 مفرد، S4 | | |
| | نفخة قذف انقباضي | | |
| تضيق برزخ الأبهر | تأخر النبض الفخذي | ضخامة LV | توسع أبهري بعد التضيق |
| | تناقص الضغط الدموي في الطرفين السفليين | | سيطرة الأبهر الصاعد |
| | موجودات تترافق مع الدسام الأبهري ثنائي الشرفة | | ضخامة LV |
| التضيق الدسامي الرئوي | ارتفاع RV | ضخامة RV | توسع بعد التضيق للشريان الرئوي |
| | صوت القذف الرئوي | شذوذ RA | الرئيسي أو الأيسر |
| | نفخة قذف انقباضي على الحافة القصية اليسرى | | |
| | S4 لـ RV، S2 منقسم بشكل واسع، P2 ناعم | | |
| رباعي فالوت | عادة مزرقة | ضخامة RV | ضخامة RA وRV |
| | تبقرط محتمل | شذوذ RA | قلب بشكل الحذاء boot-shaped |
| | نفخة قذف شاملة على الحافة القصية اليسرى | | شريان رئوي صغير |
| | P2 ناعم أو غائب | | جهاز وعائي رئوي طبيعي |
| تشوه إبستاين | مزرقة أو غير مزرقة | شذوذ RA | ضخامة RA |
| | زيادة الضغط الوريدي الوداجي | حصار فرع الحزمة الأيمن | جهاز وعائي رئوي طبيعي |
| | موجة v مستمرة | تطاول PR | |
| | نفخة انقباضية على الحافة القصية، تزداد مع الشهيق | استثارة بطينية سابقة | |

LV- البطين الأيسر، RV= الأذينة اليمنى، RV - البطين الأيمن

سريرياً، يتظاهر معظم مرضى تضيق برزخ الأبهر بارتفاع الضغط الشرياني في الطرفين العلويين مع نبض مفعم بالقوة سباتي وفي الطرفين العلويين (راجع الجدول 7-1). ويكون النبض في الطرفين السفليين ضعيفاً ومتأخراً بشكل نموذجي نسبة للنبضة السباتية. قد تكون هنالك نفخة نوعية القذف مسموعة عند وجود دسام أبهري ثنائي الشرفة. كما أنه في الحالات النموذجية هنالك نفخة انقباضية تنشأ عند التضيق وتسمع فوق أعلى الظهر الأيسر. وقد تظهر علامات قصور القلب عند البالغين المسنين.

يتم تشخيص تضيق برزخ الأبهر عند الرضع والأطفال بواسطة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر. أما عند البالغين، فيكون التصوير بالرنين المغناطيسي والقثطرة القلبية الوسائل المفضلة لكشف موضع التضيق ومعرفة تشريح الأوعية في قوس الأبهر. ينصح بالتصحيح الجراحي عند البالغين فور وضع التشخيص، رغم أن 50٪ فقط تقريباً من المرضى يتظاهرون بضغط طبيعي بعد العملية. قد يحدث نكس للتضيق بعد الجراحة، رغم أن هذا التضيق الناكس يمكن توسيعه في أغلب الحالات باستخدام التقنيات عبر الجلد. ينصح بالوقاية من التهاب الشغاف لبقية الحياة لدى المرضى بغض النظر عن التصحيح السابق.

## التضيق الدسامي الرئوي:

يعتبر التضيق الدسامي الرئوي pulmonic valve stenosis السبب الأكثر شيوعاً لانسداد المخرج البطيني الأيمن ويحدث عادة كآفة خلقية معزولة. وتؤدي حالة زيادة الحمل الضغطي الناجمة عن التحام الشرف الرئوية إلى فرط نمو وضخامة البطين الأيمن. ويظهر بعض المرضى ضخامة مميزة في القمع تحت الدسام الرئوي، يساهم أيضاً في انسداد المخرج.

ما لم يكن الدسام متضيقاً بشدة عند الولادة، يمكن لمعظم الأشخاص المصابين أن يحيوا حياة طبيعية حتى المراهقة أو أوائل البلوغ. ويعتمد تطور الأعراض على شدة التضيق ووظيفة البطين الأيمن. حيث يكون المرضى المصابين بتضيق خفيف أو معتدل عادة لا عرضيين ونادراً ما يصابون بالاختلاطات المرافقة لهذه الآفة. في حين أن المرضى المصابين بانسداد متوسط-شديد الشدة يتظاهرون عادة بالزلة والتعب المتزايد. وعند بدء ضعف وظيفة البطين الأيمن. تبدأ أعراض وعلامات قصور القلب الأيمن بالظهور.

بالفحص السريري، يتظاهر المريض المصاب بتضيق شديد بارتفاع البطين الأيمن بالجس فوق القلب (راجع الجدول 7-1). يكون S1 عادة طبيعياً ويتلوه قصفة انفتاح تصبح أعلى مع الزفير. ويكون S2 أكثر نعومة وتأخيراً مع تزايد شدة التضيق. وتكون النفخة المميزة للتضيق الأبهري نفخة قذف انقباضية تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى وتزداد مع الشهيق. وكما هو الأمر في التضيق الأبهري، تشير نفخة قمة متأخرة إلى تضيق أكثر شدة. يمكن للموجة الوريدية الوداجية v المسيطرة وS4 للجانب الأيمن أن يتواجدان لدى مرضى الانسداد الشديد لمخرج البطين الأيمن.

لدى مرضى التضيق الرئوي الخفيف - المعتدل، تكون المعالجة مقتصرة على الوقاية من التهاب الشغاف. في حين يحتاج المرضى العرضيين المصابين بانسداد شديد (ممال القمة < 50 ملمز) إلى الإصلاح الجراحي للدسام، والذي يتضمن فصل التقاء الشرف واستئصال القمع في حال وجود ضخامة مميزة. ونادراً ما نضطر إلى تبديل الدسام. ويعتبر تصنيع الدسام بالبالون عبر الجلد خياراً علاجياً مناسباً لدى الأطفال والبالغين المصابين بتضيق رئوي معزول، حيث يقدم نتائج مساوية للنتائج التي تقدمها الجراحة.

## رباعي فالوت:

يعتبر رباعي فالوت tetralogy of Fallot الآفة الولادية المزرقة الأكثر شيوعاً لدى البالغين وقد تظهر للطبيب قبل أو (و هو الأكثر شيوعاً ) بعد عملية تلطيفية أو إصلاحية (الجدول 7-1). يملك الرباعي أربع مكونات، تتضمن انسداد مخرج البطين الأيمن تالي لتضيق قمع أو دسام رئوي، VSD غشائي، تراكب أبهر على VSD، فرط ضخامة بطين أيمن تالي لانسداد مخرج البطين الأيمن. تكون VSD عادة كبيرة وتسمح للجريان الدموي بأن يتحول من البطين الأيمن إلى الدوران الجهازي. ويعتمد جريان التحويلة أيمن-أيسر على درجة انسداد مخرج البطين الأيمن. فعندما يكون التضيق الرئوي خفيفاً، يكون جريان التحويلة أيمن-أيسر في حدوده الدنيا. ويبقى المريض غير مزرق (الرباعي الوردي pink). في حين أنه عندما يكون التضيق الرئوي شديداً (و هو الأكثر شيوعاً) يتحول مقدار كبير من الدم منخفض الأكسجة إلى الدوران الجهازي، مما يؤدي إلى حدوث الزرقة cyanosis، وتزداد درجة الزرقة مع الجهد. وكذلك عندما يؤدي هبوط المقاومة الوعائية المحيطية إلى زيادة درجة جريان التحويلة أيمن-أيسر.

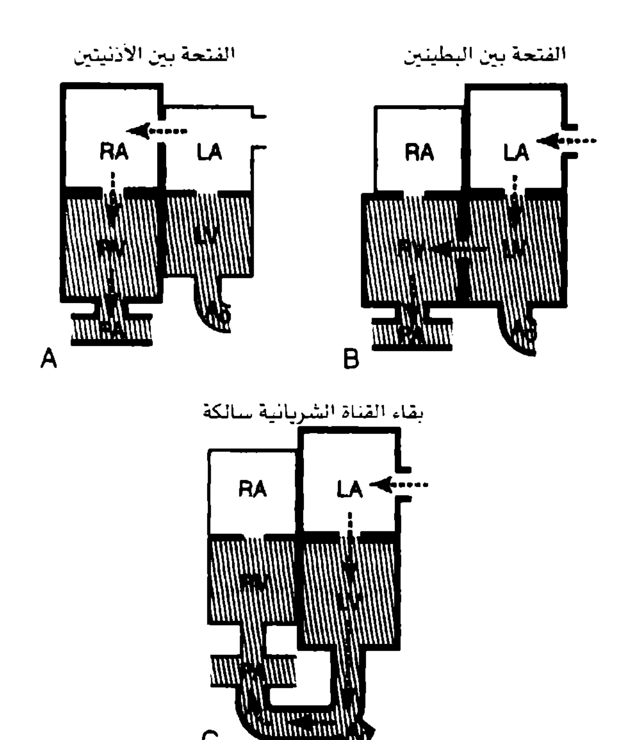
تتضمن اختلاطات الرباعي كلاً من فرط الكريات الحمر الشديد، والصمات العجائبية الانتيابية، والتهاب الشغاف الجرثومي، واضطرابات النظم البطينية. يتم إجراء التصحيح الجراحي للرباعي عادة في مرحلة الرضاعة أو الطفولة، ويتضمن إزالة انسداد البطين الأيمن وإغلاق VSD برقعة. وعند المرضى الذين يحيون حتى مرحلة البلوغ، تبقى ضرورة إجراء الجراحة التصحيحية واجبة. لكن الخطورة الجراحية تكون أعلى بسبب وجود سوء وظيفة البطين الأيمن. تتضمن الجراحة التلطيفية إنشاء تحويلة بين الدوران الجهازي والرئوي (مثلاً نافذة بين الأبهر النازل والشريان الرئوي). تؤدي هذه العملية إلى زيادة الجريان الدموي الرئوي وتحسين أكسجة الدم الجهازي. ورغم أن مثل هذه العمليات يؤدي إلى تلطيف طويل الأمد لنقص الأكسجة، إلا أن هنالك العديد من الاختلاطات التي يمكن أن تحدث. يمكن للمرضى أن يتخلصون من هذه التحويلات، أو يمكن لهذه التحويلات أن تنغلق عفوياً وقد تؤدي إلى تطور الزرقة. إذا كانت التحويلة كبيرة جداً، عندها يمكن للحجم المتزايد من الدم الداخل إلى الدوران الرئوي والقلب الأيسر أن يؤدي إلى احتقان رئوي. وعند ترك الحالة دون علاج، قد يتطور انسداد وعائي رئوي غير عكوس. إن المرضى الذين يتظاهرون بزرقة متزايدة بعد الجراحة التلطيفية يجب أن يخضعوا لقثطرة قلبية قبل الإصلاح الجراحي من أجل تقييم الانسداد الوعائي الرئوي غير العكوس. إن جميع مرضى رباعي فالوت (حتى أولئك الخاضعين للتصحيح الجراحي) يجب أن يخضعوا إلى وقاية من التهاب الشغاف.

## الفتحة بين الأذينتين:

تعتبر الفتحة بين الأذينتين atrial septal defect (ASD) واحدة من الشذوذات الخلقية الأكثر شيوعاً لدى البالغين وتحدث عند النساء بشكل أكثر من الرجال بمعدل 1/3. يتم تصنيف الفتحات حسب موقعها ضمن الحاجز بين الأذينتين. تعتبر الفتحة الثانوية ostium secundum defect هي الشكل الأكثر شيوعاً للـ ASD وتصيب الفوهة البيضوية fossa ovalis وقد تكون مترافقة مع انسدال الدسام التاجي. في حين أن الفتحة البدئية ostium primum defect تصيب الوصل الأذيني البطيني وتترافق مع شذوذات في شرف الدسام التاجي ومثلث الشرف مع VSDs عالية. أما الشذوذات الجيبية الوريدية sinus venosus defects فتتوضع على الحاجز العلوي وقد تترافق مع تشوه جزئي في النزح الوريدي الرئوي ضمن الوريد الأجوف العلوي أو الأذينة اليمنى.

لدى مرضى ASD غير المختلطة (مقاومة وعائية رئوية طبيعية). يتحول الدم من الأذينة اليسرى إلى اليمنى. وتعتمد سعة التحويلة هذه على كل من حجم الفتحة ومطاوعة البطين الأيسر والأيمن. عندما تكون الفتحة صغيرة، يكون مقدار الجريان الدموي المتزايد إلى الأذينة اليمنى في حدوده الدنيا، ولا يوجد ضغط هيموديناميكي واضح على القلب الأيمن. أما عندما تكون الفتحة كبيرة، فإن كلاً من الأذينة اليمنى والبطين الأيمن يتوسعان لمعاوضة زيادة حجم الدم المتحول (الشكل 7-1). يزداد الضغط في الشريان الرئوي نتيجة لزيادة حجم الدم، لكن (مع استبعاد الفتحات الكبيرة جداً وطويلة الأمد). تبقى المقاومة الوعائية الرئوية طبيعية عادة.

يبقى معظم مرضى ASD لا عرضيين عادة حتى مرحلة البلوغ. وعندما تبدأ الأعراض بالظهور، تكون عادة تالية لسوء وظيفة البطين الأيمن وتتضمن التعب والزلة وضعف تحمل الجهد. قد تنكسر معاوضة المرضى الأكبر سناً عندما يزداد ضغط امتلاء البطين الأيسر (الذي قد يحدث في نقص التروية الفعال أو ارتفاع الضغط غير المسيطر عليه بشكل جيد) ويمر المزيد من الدم عبر التحويلة من الأذينة اليسرى إلى القلب الأيمن المحمل أصلاً بالحمل الزائد. يعتبر الرجفان الأذيني atrial fibrillation اضطراب نظم شائع لدى مرضى ASD، خاصة الذين تجاوزوا الخمسين من العمر. يندر حدوث الانسداد الوعائي الرئوي غير العكوس مع ما ينجم عنه من تحويلة أيمن-أيسر وزرقة (مركب ايزنمنغر) ويشاهد لدى أقل من 5 ٪ من مرضى ASD.




**الشكل 7-1:** مخطط يظهر الأنماط الثلاث لآفات التحويلة التي تستمر الحياة فيها حتى البلوغ وتأثيراتها على حجم الحجرة. *A*= فتحة بين الأذينتين ASD غير مختلطة تظهر تحويلة أيسر-أيمن عبر الحاجز بين الأذينتين تؤدي إلى توسع الأذينة اليمنى RA والبطين الأيمن RV والشريان الرئوي PA. *B* = فتحة بين البطينين غير مختلطة تؤدي إلى توسع RV والأذينة اليسرى LA والبطين الأيسر LV. *C*= بقاء قناة شريانية غير مختلطة تؤدي إلى توسع LA وLV وPA.

بالفحص السريري، يمكن سماع نبض بطين أيمن مسيطر على طول الحافة اليسرى للقص ناجماً عن بطين أيمن متوسع مفرط الحركية (الجدول 7-2). يكون S2 منقسماً بشكل واسع ومثبتاً بسبب أن فرط الحمل الحجمي للبطين الأيمن يؤدي إلى تطاول فترة القذف وتأخر انغلاق الدسام الرئوي. ويكثر سماع نفخة نوعية القذف (التي تزداد مع الشهيق) على الحافة القصية اليسرى وتكون ناجمة عن زيادة

**الجدول 7-2: الموجودات في آفات قلبية ذات التحويلة، غير مختلطة**

| النمط | الموجودات الحكمية | تخطيط القلب الكهربائي | صورة الصدر |
|---|---|---|---|
| الفتحة بين الأذينتين | نبضات RV جانب قصية | حصار فرع حزمة أيمن | شريان رئوي كبير |
| | انقسام S2 واسع ومثبت | انحراف محور أيسر مع الفتحة البدئية | زيادة العلامات الرئوية |
| | نفخات قذف عبر الدسام الرئوي | | |
| الفتحة بين البطينين | منطقة مفرط الحركية فوق القلب | ضخامة LV وRV | ضخامة قلبية |
| | نفخة شاملة للانقباض جانب قصية يسرى± هرير | | جهاز وعائي رئوي مسيطر |
| بقاء القناة الشريانية | ضربة قمة مفرطة الحركية | ضخامة LV | شريان رئوي مسيطر |
| | نفخة آلية مستمرة | | زيادة حجم LA وLV |

LA = الأذينة اليسرى، LV= البطين الأيسر، RV = البطين الأيمن.

جريان الدم عبر الدسام الرئوي. وعند حدوث انسداد وعائي رئوي شديد، يصبح الصوت P2 عالياً، ويضيق انقسام S2، ويمكن سماع خبب بطيني أيمن أحياناً.

يتم تشخيص ASD عادة بواسطة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر الملون. ويسمح التصوير عبر المري بشكل خاص بإعطاء رؤية ممتازة للحاجز بين الأذينتين، بالإضافة إلى التشوهات الخلقية المرافقة مثل التشوه الوريدي الرئوي وVSDs وشذوذات شرف الدسام التاجي. ويمكن بهذه التقنية أيضاً الحصول على معلومات إضافية تتعلق بحجم ووظيفة البطين الأيمن ودرجة الجريان عبر التحويلة. تعتبر القثطرة القلبية مفيدة لدى المرضى الأكبر سناً لتأكيد شدة التشوه، وتقييم ضغط الشريان الرئوي والمقاومة الوعائية الرئوية، وتقييم وجود داء شرياني إكليلي متزامن قبل الإصلاح الجراحي. ويجب أن يخضع المرضى ذوي معدل التحويلة رئوي-جهازي أعلى من 1.5-1 إلى 2-1 إلى إغلاق للفتحة.

يبقى الإغلاق الجراحي للـ ASD الخيار العلاجي المفضل لدى مرضى الفتحات الكبيرة. ومن الناحية المثالية، يجب إغلاق الفتحة في مرحلة الطفولة، إلا أن إغلاق الفتحة في أوائل مرحلة البلوغ يؤدي عادة إلى شفاء كامل مع استعادة الوظيفة والحجم الطبيعي للبطين الأيمن. وبعد العقد الرابع من العمر، تتحسن الأعراض بشكل مميز عادة بعد الإصلاح الجراحي، لكن قد يبقى هنالك درجة من سوء وظيفة البطين الأيمن. وقد أصبح بالإمكان حالياً إغلاق الـ ASDs الثانوية عبر الجلد حالياً باستخدام جهاز الإغلاق Amplatzer الحاصل على موافقة FDA. وقد كانت نتائج هذا الجهاز على المدى القريب مشجعة، حيث ترافق استخدامه مع معدل اختلاطات منخفض مع إغلاق تام للفتحة لدى حوالي 99 ٪ من المرضى. هذا الجهاز يكون أكثر فعالية عندما تكون الفتحة صغيرة نسبياً (< 13 ملم) وليست على تماس صميمي مع بنى قلبية أخرى مثل الجيب الإكليلي أو الأوردة الرئوية أو الدسامات الأذينية البطينية. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري مفيداً في تحديد موضع وحجم الفتحة، وكذلك في توجيه الإدخال. وتتضمن الاختلاطات (التي كانت في الماضي سبباً لتحديد الموافقة على استخدام هذا الجهاز) كلاً من إحداث الجهاز للانصمام في كل من الجهاز الوريدي أو الشرياني، والصمات الخثارية، وانثقاب الأذينة.

## الفتحة بين البطينين:

تعتبر الفتحة بين البطينين (VSD) ventricular septal defect شذوذاً خلقياً شائعاً لدى حديثي الولادة ويحدث لدى حوالي 500/1 ولادة طبيعية. لكن هذا الشذوذ نادراً ما يشاهد لدى البالغين بسبب أن حوالي 50 ٪ من VSDs تنغلق عفوياً خلال الطفولة، كما أن معظم الفتحات الكبيرة يتم إغلاقها جراحياً في عمر باكر.

يمكن تصنيف VSDs حسب موقعها ضمن الحاجز بين البطينين. حيث أن معظم VSDs تصيب القسم الغشائي أو العضلي من الحاجز بين البطينين، وغالباً ما تنغلق عفوياً خلال الطفولة إذا كانت صغيرة الحجم. وتكون الشذوذات القلبية المرافقة نادرة لدى هؤلاء المرضى. ويتوضع النمط الأقل شيوعاً من VSD ضمن القناة الأذينية البطينية وغالباً ما يترافق مع ASDs بدئية، بالإضافة إلى شذوذات في شرف الدسام التاجي ومثلث الشرف. يكون هذا النمط من VSD شائعاً لدى مرضى متلازمة داون Down. تتوضع الـ VSDs الغشائية العالية (فوق القنزعة supracristal) تحت الحلقة الأبهرية وغالباً ما تؤدي إلى عدم مطاوعة الدسام الأبهري.

لدى مرضى VSDs غير المختلطة، يتحول الدم المؤكسج من البطين الأيسر عبر الفتحة إلى البطين الأيمن. وعندما تكون الفتحة صغيرة، يكون حجم ووظيفة البطين الأيمن ضمن الحدود الطبيعية، ولا تزداد المقاومة الوعائية الرئوية. إذا كانت الفتحة كبيرة، يتوسع البطين الأيمن ليعاوض الحجم المتزايد، ويزداد الجريان الدموي الرئوي (راجع الشكل 7-1). وعند عدم تصحيح هذه الحالة، قد يتطور انسداد وعائي رئوي، وقد يؤدي إلى ارتفاع توتر شرياني رئوي، وقلب التحويلة بين البطينين، وعدم إشباع جهازي وزرقة (متلازمة إيزنمنغر).

يعتمد السير السريري لمريض مصاب بالـ VSD على حجم الفتحة. حيث أن معظم الفتحات الصغيرة تنغلق عفوياً، أو لا تترافق عادة مع اختلاطات هيموديناميكية هامة إذا بقيت حتى مرحلة البلوغ. في حين أن الفتحات الكبيرة يتم كشفها عادة وإصلاحها خلال مرحلة الرضاعة. وقد يتظاهر مرضى الفتحة غير المصححة الذين يستمرون بالحياة حتى مرحلة البلوغ بأعراض وعلامات قصور القلب الأيمن. وعند تطور الانسداد الوعائي الرئوي وفيزيولوجية إيزنمنغر، قد نشاهد الزرقة وتبقرط الأصابع. يعتبر جميع مرضى الـ VSD (أو مرضى الـ VSD المصحح مع بقاء جريان دموي عبر التحويلة) عرضة لخطر حدوث التهاب الشغاف الجرثومي الذي يصيب عادة سبيل مخرج البطين الأيمن.

بالفحص السريري، يتظاهر مريض VSD غير المختلط عادة بفرط حركية المنطقة حول القلب وارتعاش محسوس على طول الحافة القصية اليسرى (راجع الجدول 7-2). عادة ما تكون النفخة شاملة للانقباض وأفضل موضع لسماعها هو الحافة القصية اليسرى. وبشكل عام، تترافق الفتحات الصغيرة مع نفخات عالية اللحن بسبب الممال الضغطي المميز بين البطين الأيسر والأيمن. ومع تطور فرط توتر رئوي وتناقص الجريان عبر التحويلة أيسر-أيمن، تصبح النفخة أنعم، وقد نسمع صوت P2 ناعم.

يفيد تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر في تشخيص الـ VSDs، بالإضافة إلى تقييم حجم ووظيفة البطين الأيمن والشذوذات القلبية المرافقة. وغالباً ما تكون القثطرة القلبية ضرورية قبل الإصلاح الجراحي من أجل توثيق شدة الجريان عبر التحويلة وقياس الضغط الشرياني الرئوي والمقاومة الوعائية الرئوية. ولا يعتبر مرضى فيزيولوجية إيزنمنغر مع جريان كامل عبر تحويلة أيمن-أيسر مرشحين للجراحة. ينصح بالإغلاق الجراحي للـ VSD بالقطب أو باستخدام رقعة صنعية لدى مرضى الجريان عبر التحويلة أيسر-أيمن أعلى من 2-1 دون وجود دلائل على ارتفاع توتر رئوي غير عكوس.

## بقاء القناة الشريانية:

تنغلق القناة الشريانية وظيفياً بعد عدة ساعات من الولادة وتشريحياً خلال 4-8 أسابيع بعد ذلك. يكثر حدوث بقاء القناة الشريانية

patent ductus arteriosus (PDA) لدى الرضع الخدج أو الرضع المولودين في المرتفعات. ويكون PDA أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال، وقد يترافق مع شذوذات قلبية أخرى مثل تضيق برزخ الأبهر أو VSD.

يؤدي فشل إغلاق القناة الشريانية إلى بقاء الاتصال بين الأبهر والشريان الرئوي. وتعتمد النتائج الهيموديناميكية لهذا الاتصال على حجم القناة. فإذا كانت القناة صغيرة، تبقى المقاومة الشريانية الرئوية طبيعية، ويسير الدم من الأبهر إلى الدوران الرئوي. أما عندما تكون القناة كبيرة، فإن الجريان الدموي عبر الدوران الرئوي والعائد إلى الجانب الأيسر من القلب يزداد بشكل مميز. مما يؤدي إلى فرط الحمل الحجمي البطيني الأيسر واحتقان رئوي (راجع الشكل 7-1). وقد يؤدي وجود PDA كبيرة إلى انسداد وعائي رئوي مع فيزيولوجية إيزنمنغر. وعندما تصبح المقاومة الوعائية الرئوية أعلى من المقاومة الوعائية الجهازية، ينقلب الجريان عبر التحويلة من الشريان الرئوي إلى الأبهر الصدري. وغالباً ما يصاب هؤلاء المرضى بالزرقة في الطرفين السفليين مع تبقرط أصابع القدمين. في حين أن الطرفين العلويين يكونان طبيعيين عادة باللون دون وجود تبقرط في أصابع اليدين. يعتبر هذا *المآل في الزرقة* تالياً لتحويلة الدم سيء الأكسجة من الشريان الرئوي إلى الأبهر بعد الشريان تحت الترقوة الأيسر، حيث يتم تروية الرأس والطرفين العلويين بالدم جيد الأكسجة من البطين الأيسر.

عادة ما يكون معظم مرضى PDAs الصغيرة لا عرضيين وقد يستمرون بالحياة حتى مرحلة البلوغ دون حدوث اختلاطات هيموديناميكية مهمة. وعند عدم تصحيح PDA خلال الطفولة، يتظاهر العديد من البالغين المصابين بقناة كبيرة بأعراض قصور القلب الأيسر. وعند تطور حدوث انسداد وعائي رئوي، قد نشاهد فيزيولوجية إيزنمنغر مع قصور القلب الأيمن.

تشتمل موجودات الفحص السريري المميزة لـ PDA غير المختلطة على نفخة شبيهة بالآلية مستمرة عالية اللحن تسمع أفضل ما يمكن في المنطقة تحت الترقوة اليسرى (راجع الجدول 7-2). وعندما تكون الـ PDA كبيرة، قد يتضخم البطين الأيسر. وقد نشاهد علامات الاحتقان الرئوي. وعندما يختلط سير الإصابة بحدوث فيزيولوجية إيزنمنغر، قد نجد علامات فرط التوتر الرئوي، وقد تتناقص شدة نفخة القناة الشريانية.

يتم تأكيد تشخيص الـ PDA عادة باستخدام تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر الملون. وغالباً ما يتم إجراء القثطرة القلبية قبل الجراحة من أجل تأكيد وجود PDA واستبعاد الانسداد الوعائي الرئوي غير العكوس. يستطب الإغلاق الجراحي للـ PDA لدى معظم المرضى ما لم يكن هنالك آفة مرضية خطيرة مرافقة أو فرط توتر رئوي غير عكوس. ويجب على جميع المرضى المعروفين بإصابتهم بالـ PDA أن يتلقوا وقاية من التهاب الشغاف.

## شذوذات خلقية أخرى:

هنالك العديد من الشذوذات الخلقية غير الشائعة تتوافق مع الحياة والبقيا حتى مرحلة البلوغ. يتميز *تشوه إبستاين* *Ebstein's anomaly* بتبديل توضع قمي للدسام مثلث الشرف داخل البطين الأيمن. وبالتالي، يشكل القسم القاعدي من البطين الأيمن جزءاً من الأذينة اليمنى، مما يترك جزءاً صغيراً من البطين الأيمن الوظيفي. وغالباً ما تكون شرفات مثلث الشرف مصابة بعسر التصنع، وقد تلتصق جزئياً إلى الحاجز بين البطينين أو الجدار الحر للبطين الأيمن، مؤدية إلى قلس مثلث الشرف. وتعتمد درجة سوء وظيفة البطين الأيمن على حجم البطين الأيمن الوظيفي وشدة قلس مثلث الشرف. ونشاهد ASD ذات فتحة ثانوية أو بدئية لدى أكثر من 50 ٪ من المرضى وقد تؤدي إلى جريان عبر تحويلة أيمن-أيسر مع زيادة ضغط الأذينة اليمنى. وتكون اضطرابات النظم فوق البطينية شائعة في تشوه إبستاين. مثل الاستثارة البطينية الباكرة المرافقة لمتلازمة وولف-باركنسون-وايت.

يتميز تشوه *تبديل مواضع الشرايين الكبيرة* *transposition of the great arteries* *(تبديل موضع-L)* بانقلاب البطينات وتوضعات شاذة للشرايين الكبيرة. في هذا التشوه، يتوضع البطين الأيمن التشريحي في الأيسر ويتلقى الدم المؤكسج من الأذينة اليسرى. ويقذف الدم ضمن الأبهر المتوضع أمامياً بشكل شاذ. في حين يتوضع البطين الأيسر التشريحي في الأيمن ويتلقى الدم الوريدي من الأذينة اليمنى ويقذفه ضمن الشريان الرئوي المتوضع خلفياً بشكل شاذ. يعتمد السير السريري لمرضى تبديل المواضع على شدة التشوهات داخل القلبية الأخرى. وعندما تكون الآفة معزولة لوحدها، يمكن للعديد من المرضى أن يحيوا حتى مرحلة البلوغ دون أعراض. وفي بعض الأشخاص، يمكن أن يصاب البطين الجهازي (البطين الأيمن التشريحي) بالقصور. وقد يؤدي إلى احتقان رئوي. تتضمن التشوهات المرافقة كلاً من حصار العقدة الأذينية البطينية وVSD وتشوه إبستاين.

لا تعتبر *التشوهات الخلقية للشرايين الإكليلية* نادرة وقد تكون لا عرضية أو تترافق مع نقص تروية عضلية قلبية. قد ينشأ الشريان المنعطف الأيسر أو الشريان الأمامي النازل الأيسر من جيب فالسالفا الأيمن ولا يترافق عادة مع شذوذات في إرواء العضلة القلبية. قد ينشأ أي من الشريانين الإكليليين من الجيب الأيمن ويمر بين الجذع الرئوي والأبهر. قد يؤدي هذا التشوه إلى نقص تروية عضلية قلبية أو احتشاء أو موت مفاجئ لدى البالغين الشباب، خاصة خلال الجهد. إن *نواسير الشريان الإكليلي* مع النزح إلى البطين الأيمن أو الوريد الأجوف أو الوريد الرئوي يمكن أن تترافق مع نقص تروية عضلية قلبية إذا ترافقت مع جريان كمية هامة من الدم الإكليلي عبر تحويلة إلى الجهاز الوريدي. يتم تشخيص هذه التشوهات عبر تصوير الأوعية الإكليلية.

# الفصل 8

# الآفـــــات القلبيـــــة الدســامية المكتسبة

## التضيق الأبهري:

يمكن للتضيق الأبهري aortic stenosis أن يكون خلقياً أو مكتسباً في منشئه (الجدول 8-1). ويعتبر الدسام الأبهري ثنائي الشرف هو التشوه الخلقي الأكثر شيوعاً. يحدث عادة تضيق هام في الفوهة في منتصف العمر بعد سنوات من الجريان العنيف عبر الدسام الذي يؤدي إلى رض وتسمك وتكلس الوريقات. يمكن للتضيق الأبهري الرثوي rheumaticأن ينجم عن اندماج ملتقيات الوريقات ويكون مترافقاً عادة مع آفة دسامية تاجية. ويعتبر التضيق الأبهري الشيخوخي senile أو التنكسي degenerative السبب الأكثر شيوعاً للتضيق الأبهري عند البالغين. ويحدث عادة لدى مرضى تجاوزوا الـ 65 سنة من العمر. ويكون التضيق الأبهريأكثر شيوعاً لدى الرجال منه لدى النساء.

يزداد الانسداد أمام الجريان لدى مرضى التضيق الأبهري بشكل تدريجي خلال سنوات عديدة، ويؤدي إلى ضخامة البطين الأيسر. وتسمح هذه الاستجابة للبطين الأيسر بأن ينتج ويحافظ على ممال ضغطي كبير عبر الدسام دون إنقاص حجم الضربة. لكن ضخامة البطين الأيسر تؤدي إلى زيادة صلابة الجدار الانبساطية بحيث تصبح هنالك حاجة لزيادة الضغط داخل الجوف من أجل الحفاظ على امتلاء البطين الأيسر.

يمكن لمرضى التضيق الأبهري الشديد أن يبقوا لا عرضيين لعدة سنوات بالرغم من وجود انسداد شديد. وتتضمن الأعراض النموذجية المرافقة للتضيق الأبهري كلاً من الخناق والغشي وقصور القلب الاحتقاني. يمكن أن يحدث الخناق بغياب آفة شريانية إكليلية خارج قلبية بسبب زيادة حاجة البطين الأيسر المتضخم إلى الأكسجين وتناقص الجريان الدموي الإكليلي تالياً لارتفاع الضغط الانبساطي في البطين الأيسر. قد ينجم الغشي عن اضطرابات نظم عابرة. لكن الأغلب أن يحدث أثناء الجهد عندما يكون النتاج القلبي غير كافٍ للحفاظ على الضغط الشرياني بوجود التوسع الوعائي المحيطي المحرض بالجهد. تنتج الزلة أحياناً عن سوء الوظيفة الانبساطية المرافقة للبطين الأيسر المتضخم غير المعاوض أو قد تكون إشارة لبدء حدوث سوء الوظيفة الانقباضية الذي يحدث بشكل متأخر خلال سير الآفة. حالما يظهر مرضى التضيق الأبهري الشديد أعراض الإصابة، يصبح الإنذار سيئاً ما لم يتم إجراء الإصلاح الجراحي. وقد أظهرت دراسات سابقة أن معدل البقيا الوسطي بعد بدء الأعراض هو حوالي سنتين عند المرضى الذين يتظاهرون بقصور القلب، وحوالي 3 سنوات عند المرضى المصابين بالغشي، وحوالي 5 سنوات عند مرضى الخناق (الشكل 8-1).

بالفحص السريري. يمكن لمرضى التضيق الأبهري أن يتظاهروا بتبدل موضع ضربة القمة للوحشي بسبب ضخامة البطين الأيسر (الجدول 8-2). كما يمكن أن نجد S4 مجسوس إذا كان المريض يملك نظماً جيبياً. ويمكن للمكون P2 للصوت S2 أن يكون ناعماً أو غائباً بسبب تناقص حركية الشرف الأبهرية. يعتبر وجود S4 مشعراً لبطين أيسر غير مطاوع. إن نفخة التضيق الأبهري هي نفخة خشنة تصاعدية-تنازلية تسمع أفضل ما يمكن فوق الحافة القصية اليمنى وتنتشر عادة إلى العنق. ومع زيادة الانسداد، تصبح ذروة النفخة متأخرة أكثر خلال الانقباض. وعند حدوث سوء وظيفة البطين الأيسر، يمكن أن تتناقص شدة النفخة بسبب تناقص حجم الضربة. غالباً ما تنخفض شدة النبضان السباتي ويتأخر حدوثه (pulsus parvus et tardus) (الشكل 8-2). رغم أن هذه التبدلات يمكن أن تحدث لدى المسنين تالية للآفة وعائية داخلية دون وجود تضيق أبهري مهم.

تكون موجودات ضخامة البطين الأيسر هي الموجودات التخطيطية القلبية الأساسية لدى مرضى التضيق الأبهري. ويفيد تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية في كل من تحديد سببية التضيق الأبهري وقياس درجة الانسداد. وعند استخدام تقنيات الدوبلر، يمكن قياس الممال الوسطي ومساحة الدسام. وعادة ما يخضع مرضى التضيق الأبهري الشديد إلى قثطرة قلبية من أجل تأكيد وجود تضيق أبهري شديد وأيضاً من أجل تحديد فيما إذا كان هنالك آفة شريانية إكليلية مرافقة. إن مساحة للدسام تساوي أو أقل من 0.7 سم2 تشير إلى تضيق أبهري خطير (القيمة الطبيعية هي 3سم$^2$) وغالباً ما تترافق مع ممال وسطي للضغط عبر الدسام يتجاوز 50 ملمز عندما تكون وظيفة البطين الأيسر طبيعية. ويجب ملاحظة أن هذا الممال الوسطي يمكن أن يكون منخفضاً لدى مرضى مصابين بتناقص الوظيفة الانقباضية رغم وجود تضيق أبهري شديد.

يعتبر الإصلاح الجراحي للدسام علاجاً لمعظم البالغين المصابين بتضيق أبهري. وتكون خطورة الجراحة والإنذار أفضل لدى المرضى المحافظين على وظيفة انقباضية طبيعية للبطين الأيسر. إلا أن الجراحة تبقى مستطبة لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية اليسرى. حيث أن زوال الانسداد يمكن أن يؤدي إلى تحسن هيموديناميكي وسريري واضح. تشير عملية تصنيع الدسام الأبهري بالبالون balloon aortic valuloplastyإلى تقنية تجرى عبر الجلد يتم فيها وضع قثطرة بالون عبر الدسام الأبهري. يؤدي نفخ البالون إلى كسر و/أو فصل الشرف المندمجة والمتكلسة. وتعتبر هذه العملية أكثر فائدة لدى المرضى صغار السن المصابين بتضيق أبهري خلقي غير متكلس ونادراً ما تستخدم لدى المرضى البالغين المصابين بتضيق أبهري متكلس.

**الجدول 8–1: الأسباب الرئيسية للآفة القلبية الدسامية لدى البالغين**

**التضيق الأبهري:**
الدسام الأبهري ثنائي الشرف
رثوي
تكسي

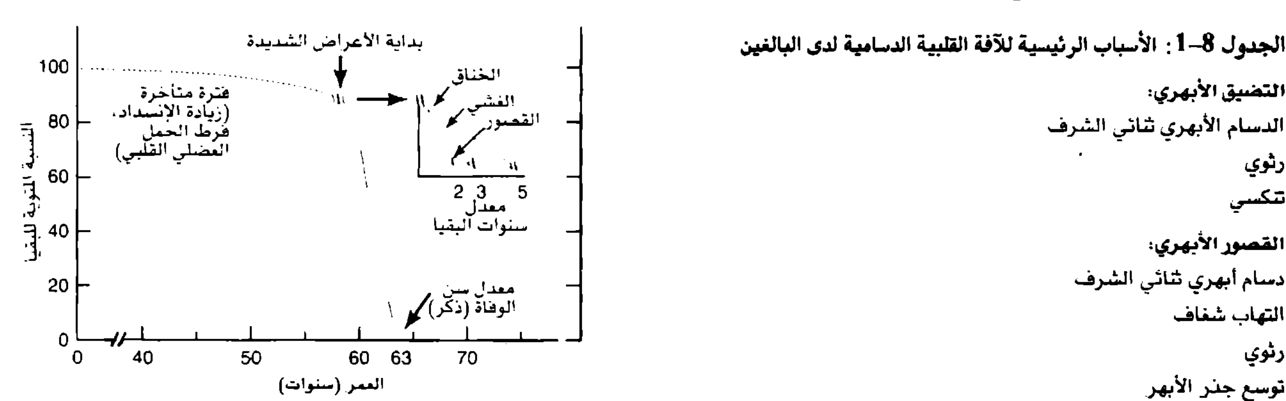
**القصور الأبهري:**
دسام أبهري ثنائي الشرف
التهاب شغاف
رثوي
توسع جذر الأبهر

**تضيق تاجي:**
رثوي

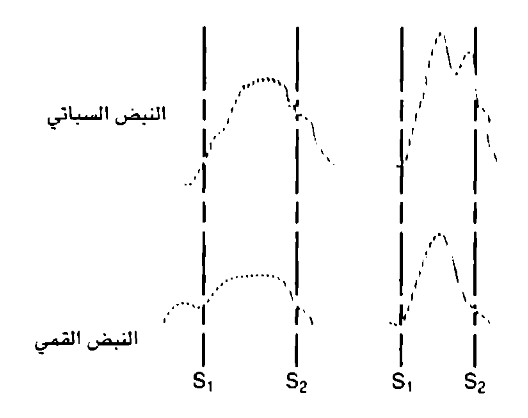
**قصور تاجي:**
مزمن:
- انسدال الدسام التاجي
- توسع البطين الأيسر
- رثوي
- التهاب شغاف

حاد:
- سوء وظيفة العضلة الحليمية (نقص تروية)
- تمزق الحبال الوترية أو العضلة الحليمية
- التهاب الشغاف
- سوء وظيفة دسام صنعي

**قصور مثلث الشرف:**
وظيفي (توسع الحلقة)
انسدال الدسام مثلث الشرف
التهاب شغاف




**الشكل 8–1**: السير الطبيعي للتضيق الأبهري دون معالجة جراحية.




**الشكل 8–2**: مخطط يزاوج بين النبضان السباتي ونبض القمة في التضيق الأبهري (المخطط الأيسر) وفي القصور الأبهري (المخطط الأيمن). (راجع النص للمزيد من التفاصيل).

وذلك بسبب ارتفاع نسبة عودة التضيق لديهم (حوالي 30٪ خلال 6 شهور).

## القصور الأبهري:

يمكن للقصور الأبهري aortic regurgitation (AR) أن يكون تالياً لآفة بدئية ضمن وريقات الدسام أو جذر الأبهر أو كليهما (راجع الجدول 8–1). وقد تكون شذوذات الوريقات الأبهرية تالية لداء رثوي أو شذوذات خلقية أو التهاب شغاف سابق. بالإضافة إلى ذلك، كثيراً ما يكون الـ AR نتيجة لتضيق دسام أبهري ثنائي الشرف وتكسي. إن إمراضية جذر الأبهر المترافقة مع توسع الجذر والحلقة يمكن أن تؤدي إلى انفصال و/أو انسدال الوريقات.

في الـ AR المزمن، يجب أن يتسع البطين الأيسر للجريان الدموي الطبيعي الداخل من الأذينة اليسرى مع الحجم الناجم عن القصور الأبهري. وبالتالي، يتوسع البطين الأيسر ويتضخم من أجل الحفاظ على جريان طبيعي للأمام والتخفيف ما أمكن من التوتر على الجدار. ومع تطور حالة الـ AR، يمكن لهذه التبدلات في حجم البطين الأيسر وسماكة الجدار أن تصبح غير كافية للحفاظ على ضغوط امتلاء بطين أيسر طبيعية، وبالتالي تحدث أذية غير عكوسة ضمن الخلية العضلية.

نتيجة لذلك، يتوسع البطين الأيسر أكثر وينخفض أداء الوظيفة الانقباضية وحجم الضربة الفعال.

سريرياً، يمكن للمرضى المصابين بـ AR شديد مزمن أن يكونوا لا عرضيين لفترات طويلة بسبب التبدلات المعاوضة في البطين الأيسر. وعندما تحدث الأعراض، تكون مرتبطة بشكل أساسي مع ارتفاع في ضغوط امتلاء البطين الأيسر. وتتضمن الزلة التنفسية أثناء الجهد، والزلة الاضطجاعية والزلة الانتيابية الليلية. وقد يصاب العديد من المرضى بخفقان صدري أو دماغي بسبب الدوران مفرط الحركية. وعندما يتناقص النتاج القلبي الفعال، قد يشكو المرضى بشكل أساسي من التعب والوهن. وكما هو الوضع في التضيق الأبهري، يمكن أن يحدث الخناق لدى مرضى AR رغم غياب آفة شريانية إكليلية وذلك بسبب ارتفاع ضغوط امتلاء البطين الأيسر وتناقص ضغط الإرواء الإكليلي.

بالفحص السريري، يتظاهر المرضى المصابين بـ AR شديد بتوسع الضغط النبضي (الفرق بين الضغط الانقباضي والانبساطي)، وذلك بسبب دورة الدم عائداً إلى البطين الأيسر (راجع الجدول 8–2). يكون النبض عادة مقروعاً، مع صعود سريع للموجة وهبوط فوري

**الجدول 8–2: الموجودات المميزة بالفحص والتخطيط وصورة الصدر للداء القلبي الدسامي المكتسب المزمن**

| | الموجودات الحكمية | ECG | صورة الصدر |
|---|---|---|---|
| التضيق الأبهري | pulsus parvus et tardus (قد يغيب في كبار السن أو عند الترافق مع قصور أبهري). رجفة سباتية (ارتعاش خشن)<br>نفخة قذف تنتشر إلى قاعدة العنق. ذروتها متأخرة في الانقباض عندما يكون التضيق شديداً<br>نبضان LV شديد دون تغير واضح في الموضع<br>تناقص A2. S2 مفرد أو منقسم بشكل عجائبي<br>خبب S4. غالباً مجسوس. | ضخامة LV. يعتبر حصار فرع الحزمة الأيسر شائعاً أيضاً.<br>نادراً حصار قلب بسبب امتداد الإصابة التكلسية إلى الجهاز الناقل. | بروز LV دون توسع<br>توسع الجذر الأبهري بعد التضيق<br>تكلس الدسام الأبهري |
| القصور الأبهري | زيادة الضغط النبضي<br>نبض سباتي مشطور<br>نبضان LV مفرط الحركية ومتبدل للوحشي<br>نفخة انبساطية تنازلية. تتعلق مدتها بالشدة.<br>نفخة جريان انقباضي S3G شائعة | ضخامة LV. غالباً مع موجات Q عميقة ضيقة. | توسع الأبهر وLV |
| التضيق التاجي | S1 عالي اللحن<br>قصفة انفتاح OS<br>فاصلة بين S2-OS تتناسب عكسياً مع شدة التضيق<br>S1 غير عالي اللحن. وغياب OS إذا كان الدسام متكلساً بشدة.<br>علامات فرط توتر الشريان الرئوي | شذوذ أذينة يسرى<br>الرجفان الأذيني شائع<br>نمط ضخامة RV قد يتطور إذا ترافق مع فرط توتر شرياني رئوي | LV كبيرة: كثافة مضاعفة، تبدل موضع المري للخلف، ارتفاع القصبة الجذعية الرئيسية اليسرى.<br>استقامة حافة القلب اليسرى نتيجة لضخامة الزائدة اليسرى<br>LV صغير أو طبيعي الحجم<br>شريان رئوي كبير<br>احتقان وريدي رئوي |
| القصور التاجي | نبضان LV مفرط الحركية S3<br>قد يكون هنالك انقسام S2 واسع<br>نفخة قمية شاملة للانقباض تنتشر إلى الابط (قد تكون النفخة غير نموذجية في القصور التاجي الحاد، أو سوء وظيفة العضلة الحليمية، أو انسدال الدسام التاجي-راجع النص) | شذوذ أذينة يسرى<br>ضخامة LV<br>رجفان أذيني | ضخامة LA وLV<br>احتقان وريدي رئوي |
| انسدال الدسام التاجي | طقطقة انقباضية واحدة أو أكثر- عادة منتصف الانقباض- يتلوها نفخة انقباضية متأخرة<br>موجودات ديناميكية بالإصغاء-راجع النص<br>قد يظهر المرضى قامة طويلة نحيفة، صدر زورقي، متلازمة الظهر المستقيم | غالباً ما يكون طبيعياً<br>أحياناً انخفاض الشدفة ST و/أو تبدلات موجة T في الاتجاهات الأمامية | يعتمد على درجة قصور الدسام ووجود أو غياب تلك الشذوذات |
| تضيق مثلث الشرف | تمدد وريدي وداجي مع موجة a مسيطرة إذا كان النظم جيبياً<br>OS مثلث الشرف ودمدمة انبساطية على الحافة القصية اليسرى- قد تتغطى بالتضيق التاجي المرافق<br>زيادة الـ OS مثلث الشرف والدمدمة أثناء الشهيق | شذوذ أذينة يمنى<br>الرجفان الأذيني شائع | RA كبيرة |
| قصور مثلث الشرف | تمدد وريدي وداجي مع موجة قلس كبيرة (انقباضية)<br>نفخة انقباضية على الحافة القصية اليسرى. تزداد بالشهيق<br>دمدمة جريان انبساطي<br>زيادة RV S3 مع الشهيق<br>ضخامة كبدية مع نبضان انقباضي | شذوذ RA<br>غالباً ما تكون الموجودات متعلقة بسبب قصور مثلث الشرف | ضخامة RA وRV<br>غالباً ما تكون الموجودات متعلقة بسبب قصور مثلث الشرف |

* الموجودات تتأثر بشدة وإزمان الآفة الدسامية

ECG= تخطيط القلب الكهربائي، LA= الأذينة اليسرى، LV= البطين الأيسر، RA= الأذينة اليمنى، RV= البطين الأيمن.

(نبض كوريغان أو نبض المطرقة المائية water-hammer) (راجع الشكل 8-2). وتكون النبضة القلبية (ضربة القمة) مفرطة الحركية ويتبدل موضعها للأسفل والوحشي. إن نفخة الـ AR هي نفخة عالية اللحن تنازلية انبساطيةتسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى مع كون المريض جالساً وينحني للأمام. كما أن الطلب إلى المريض أن يقوم بإيقاف تنفسه في نهاية الزفير مع مسك اليدين خلف الرأس سوف يؤدي أيضاً إلى تحسين القدرة على الإصغاء لسماع نفخة الـ AR. وفي كثير من الأحيان تسمع نفخة قذف انقباضية تالية لزيادة الجريان للأمام عبر الدسام الأبهري. وقد يكون هنالك خبب S3، خاصة إذا أظهر المريض أعراض قصور القلب. وقد تسمع نفخة منخفضة اللحن انبساطية (نفخة أوستن-فلنت) في القمة وتختلط مع نفخة التضيق التاجي (MS). ويعتقد أن هذا الصوت ناجم عن الانفتاح غير التام للوريقات التاجية (MSوظيفي) التالي لارتفاع ضغوط امتلاء البطين الأيسر.

إن السير المعتاد للـ AR المزمن متبدل. حيث أن العديد من مرضى الـ AR المعتدل أو الشديد يبقون لا عرضيين لعدة سنوات وعادة ما يكون الإنذار لديهم جيداً. في حين أن هنالك مرضى آخرين تزداد لديهم شدة الـ AR ويتطور لديهم سوء وظيفة بطين أيسر مع أعراض قصور القلب الاحتقاني. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية وسيلة مفيدة في متابعة تطور المرض وانتقاء الوقت الأفضل للجراحة. وقد أظهرت دراسات سابقة أن مرضى الخطورة العالية هم أولئك الذين يكون قطر البطين الأيسر بنهاية الانقباض لديهم أكبر من 50 مم أو الجزء المقذوف أقل من 50 ٪. لذلك، يجب أن تتم مراقبة المرضى المعروفين بإصابتهم بدرجة معتدلة أو شديدة من الـ AR بشكل منتظم باختبارات غير جارحة لكشف العلامات المبكرة لعدم المعاوضة القلبية (غالباً البطين الأيسر).

إن معالجة مرضى الـ AR المعتدل أو الشديد يجب أن تشتمل على معالجة موسعة للأوعية (مثل النيفيديبين أو مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ACE) لأن هذه العناصر تقلل من حمل البطين الأيسر ويمكن أن تبطئ تطور سوء وظيفة العضلة القلبية. وقد أشارت دراسات سابقة إلى أن الفائدة القصوى من هذه العناصر تلاحظ لدى المرضى العرضيين المصابين بضخامة بطين أيسر واضحة ( قطر البطين الأيسر بنهاية الانبساط < 65 مم). إلا أن المعالجة الموسعة للأوعية لدى المرضى غير العرضيين المصابين بدرجة متوسطة أو شديدة من الـ AR يمكن أن تؤدي إلى إطالة أمد الفترة غير العرضية.

يجب التفكير بالجراحة المعيضة للدسام لدى المرضى العرضيين أو الذين يمتلكون دلائل على سوء وظيفة البطين الأيسر. حيث أن تبديل الدسام لدى مرضى مصابين بتناقص الجزء المقذوف من البطين الأيسر لفترة قصيرة (<14 شهر) سوف تؤدي إلى تحسن واضح في الوظيفة البطينية.أما عند وجود سوء وظيفة بطين أيسر لفترة طويلة، فقد تحدث أذية دائمة في العضلية القلبية. ورغم أن مثل هؤلاء المرضى يجب عدم استثنائهم من الجراحة، إلا أن الإنذار على المدى الطويل لديهم يبقى سيئاً.

بالمقارنة مع الـ AR المزمن، يعتبر الـ AR الحاد حالة إسعافية تحتاج إلى تداخل جراحي فوري. وتتضمن أسباب الـ AR الحاد كلاً من التهاب الشغاف الجرثومي، والتمزق الرضي للوريقات الأبهرية، وتسلخ جذر الأبهر، وسوء الوظيفة الحاد لدسام أبهري صنعي. يؤدي الـ AR الحاد إلى عدم استقرار هيموديناميكي بسبب أن البطين الأيسر يكون غير قادر على التوسع لاستيعاب الحجم الانبساطي المتزايد. مما يؤدي إلى تناقص الجريان الفعال للأمام. يرتفع ضغوط البطين الأيسر والأذينة اليسرى بشكل سريع، مؤدياً إلى احتقان رئوي.

يتظاهر المرضى المصابين بـ AR حاد عادة بأعراض وعلامات الصدمة قلبية المنشأ cardiogenic shock. حيث يكون المريض عادة شاحباً مع برودة أطراف بسبب التقبض الوعائي المحيطي. ويكون النبض سريعاً وضعيفاً، في حين أن الضغط النبضي يكون طبيعياً أو منخفضاً. وتتميز نفخة الـ AR الحاد بكونها منخفضة اللحن وقصيرة وتنجم عن التساوي السريع بين ضغوط الأبهروالبطين الأيسر خلال الانبساط. وغالباً ما يكون هنالك خبب S3. ويفيد تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية في تحديد شدة الـ AR ومسبباته. ويمكن إجراؤه قرب سرير المريض ذو الحالة الحرجة.

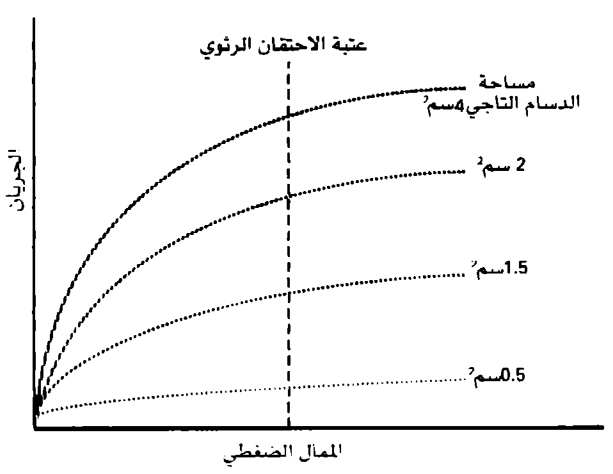
تتضمن المعالجة الدوائية للـ AR الحاد استخدام المعالجة الموسعة للأوعية مع المدرات إذا كان الضغط الدموي مستقراً. ولدى المرضى المصابين بإضطرابات هيموديناميكية، قد يكون الدعم عضلي الانحياز والمقبضات الوعائية ضرورية. وتبقى المعالجة الجراحية الإسعافية المعيضة للدسامهي العلاج الأفضل لمعظم مرضى الـ AR الحاد.

## التضيق التاجي:

يحدث التضيق التاجي mitral stenosis ( MS) عندما يؤدي تسمك وعدم حركية الوريقات التاجية إلى إعاقة الجريان من الأذينة اليسرى إلى البطين الأيسر. وتعتبر الحمى الرثوية rheumatic fever السبب الأكثر شيوعاً للـ MS إلا أنه يمكن في حالات نادرة أن يؤدي كل من الشذوذات الخلقية وداء الكارسينوئيد وآفات النسيج الضام إلى انسداد الدسام التاجي. إن ثلثي مرضى الـMS هن من النساء. وتتضمن التبدلات الإمراضية التي تحدث في الـ MS الرثوي كلاً من اندماج ملتقيات الوريقات وتسمك وتليف وتكلس الوريقات التاجية والحبال الوترية. وتحدث هذه التبدلات خلال عدة سنوات قبل أن تصبح سوء الوظيفة هامة هيموديناميكياً.

يتضمن التبدل الهيموديناميكي البدئي الذي يرافق الـ MS ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى الناتج عن انسداد الجريان إلى البطين الأيسر (الشكل 8-3). وينتقل هذا التبدل الضغطي عائداً إلى الجهاز الوريدي الرئوي وقد يؤدي إلى احتقان رئوي. في البدء، يمكن لهذا التبدل أن يحدث فقط أثناء معدلات القلب العالية جداً (كما هو الأمر أثناء الجهد أو بوجود اضطرابات النظم الأذينية) عندما يتطور ارتفاع في ضغط الأذينة اليسرى خلال فترة الانبساط المتناقصة. ومع زيادة شدة الـ MS، يبقى ضغط الأذينة اليسرى مرتفعا حتى أثناء معدلات القلب الطبيعية، ويمكن أن تظهر الأعراض المتعلقة بارتفاع الضغط الوريدي الرئوي حتى أثناء الراحة. يمكن للارتفاع المزمن في الضغط الوريدي الرئوي أن يؤدي إلى زيادة في المقاومة الوعائية الرئوية والضغط الشرياني الرئوي. وإذا لم يتم تصحيح الـ MS، تحدث تبدلات غير عكوسة في الجهاز الوعائي الرئوي، وتبدأ أعراض وعلامات قصور القلب الأيمن بالظهور. بالمقابل، تكون ضغوط امتلاء البطين الأيسر طبيعية أو منخفضة في حالة الـ MS الخفيف أو المعتدل. ومع زيادة شدة التضيق، يضعف امتلاء البطين الأيسر ويتناقص حجم الضربة والنتاج القلبي.

عادة ما يصبح مرضى الـ MS من منشأ رثوي عرضيين خلال العقد الثالث أو الرابع من العمر. وتعتبر الزلة والزلة الاضطجاعية أكثر الأعراض شيوعاً، لكن بعض المرضى قد يحدث لديهم نفث دموي hemoptysis فجائي ناجم عن توسع الأوردة القصبية




**الشكل 8-3:** مخطط يظهر العلاقة بين ممال الضغط الانبساطي عبر الدسام التاجي والجريان عبر الدسام التاجي. ومع زيادة تضيق الدسام التاجي، يجب أن يزداد ممال الضغط عبر الدسام من أجل الحفاظ على الجريان إلى داخل البطين الأيسر. وعندما تكون مساحة الدسام التاجي 1.0سم² أو أقل، لا يمكن أن يزداد معدل الجريان إلى داخل البطين الأيسر بشكل واضح بالرغم من ارتفاع الممال الضغطي عبر الدسام التاجي.

(السكتة الرئوية pulmonary apoplexia) أو قشع ملوث بالدم blood-tinged sputum مرافقاً للوذمة الرئوية. وقد تنتج صمات محيطية من خثار الأذينة اليسرى دون وجود رجفان أذيني. في الـMS الشديد طويل الأمد، يمكن أن يصاب المرضى بوذمة محيطية ناجمة عن زيادة ضغوط الجانب الأيمن وسوء وظيفة البطين الأيمن. كما أن انضغاط العصب الحنجري الراجع الأيسر في الأذينة اليسرى المتوسعة بشدة قد يؤدي إلى بحة صوت hoarseness (متلازمة أورتنر).

بالفحص السريري، يكون S1 عالي اللحن في المراحل الباكرة من سير MS بسبب أن الوريقات تبقى مفتوحة بشكل كامل خلال الانبساط ومن ثم تنغلق بسرعة (راجع الجدول 8-2). ومع تطور إصابة الوريقات بالمزيد من التكلس وعدم الحركة، يصبح الـ S1 أخفض لحناً وقد يغيب كلياً. تشير قصفة الانفتاح إلى صوت عالي اللحن يتلو S2 ويعكس الانفتاح العنيف للدسام التاجي. ومع زيادة شدة الـ MS، تصبح المدة الفاصلة بين الـ S2 وقصفة الانفتاح أقصر بسبب أن الضغط في الأذينة اليسرى يتجاوز الضغط في البطين الأيسر بشكل أبكر خلال الانبساط. تسمع النفخة منخفضة اللحن بشكل دمدمة والمميزة للـ MS أفضل ما يمكن في قمة البطين الأيسر مع اتخاذ المريض لوضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر. تكون النفخة أعلى ما يمكن في أوائل الانبساط عندما يحدث الامتلاء البطيني السريع. وعند وجود نظم جيبي، يمكن أن تزداد شدة النفخة بعد الانقباض الأذيني (تزايد قبيل الانقباض). ويمكن لهذه النفخة أن تسمع لدى بعض المرضى فقط في أوقات زيادة الجريان الدموي عبر الدسام التاجي (كما يحدث بعد الجهد). وعندما ترتفع ضغوط الشريان الرئوي، يمكن كشف P2 مجسوس عند أعلى الحافة القصية اليسرى. بالإصغاء، يكون المكون الرئوي للـ S2مسيطراً وقد نسمع خبب الجانب الأيمن.

يعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية وسيلة مفيدة في تقييم إمراضية الجهاز التاجي بالإضافة إلى شدة التضيق. ويتظاهر التشوه الرئوي المميز بالتصوير ثنائي البعد بتقبب الوريقة الدسامية التاجية الأمامية، والذي ينجم عن اندماج ملتقيات الوريقات. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تقييم حركية الوريقات وشدة التكلس الدسامي واستخدام ذلك في تقرير الخيارات العلاجية. تسمح تقنيات الدوبلر بحساب مساحة الدسام التاجي والممال عبر الدسام. وقد أصبحت التقنية الأحدث المتمثلة في تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري وسيلة مفيدة في دراسة الجهاز الدسامي التاجي وفحص الأذينة اليسرى بحثاً عن الخثارات قبل اللجوء إلى تصنيع الدسام عبر الجلد.

يمكن تقييم شدة الـ MS والتبدلات الهيموديناميكية المرافقة أيضاً بواسطة القثطرة القلبية. كما يمكن استخدام قياسات النتاج القلبي والممال عبر الدسامات في حساب مساحة الدسام بواسطة معادلة غورلين. تبلغ المساحة الطبيعية للدسام التاجي حوالي 4-6 سم². ويعرف الـ MS الخطير بمساحة للدسام أقل من 1 سم².

يمكن تدبير المرضى المصابين بدرجات خفيفة أو متوسطة من الـ MS بشكل دوائي. وتعتبر السيطرة على النتاج القلبي واجباً ملحاً لدى هؤلاء المرضى بسبب أن زيادة معدلات سرعة القلب تؤدي إلى تناقص أمد فترة الامتلاء الانبساطي. ويعتبر ذلك صحيحاً بشكل خاص لدى مرضى الرجفان الأذيني، والذين يؤدي فقدان التقبض الأذيني لديهم إلى زيادة نقص امتلاء البطين الأيسر. تستطب المعالجة المضادة للتخثر لدى مرضى الرجفان الأذيني وأولئك المرضى ذوي النظم الجيبي الطبيعي الذين تعرضوا لحوادث صمات سابقة أو المصابين بدرجات متوسطة أو شديدة من الـ MS. وتفيد المدرات في تخفيف الاحتقان الرئوي وعلامات قصور القلب الأيمن. ويجب تذكير المرضى جميعاً بأهمية الوقاية من التهاب الشغاف.

يجب توجيه المرضى ذوي الأعراض الشديدة (الصنف III- IV حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك) والإصابة المتوسطة أو الشديدة بالـ MS إلى التداخل الجراحي أو عبر الجلد. وتعتبر تقنية تصنيع الدسام عبر الجلد بالبالون تقنية جديدة يتم فيها إدخال قثطرة بالون عبر الدسام التاجي ونفخها، مما يؤدي إلى فصل الشرف المندمجة. وقد أظهرت المتابعة قصيرة وطويلة الأمد لهؤلاء المرضى نتائج تميزت بالحصول على حبال وترية ووريقات متحركة غير متكلسة، مع الحد الأدنى من القصور التاجي MR، دون ظهور دلائل على خثارات الأذينة اليسرى. ويتألف الخيار الجراحي لدى نفس الزمرة من المرضى من عملية فك التحام ملتقيات وريقات الدسام التاجي بالطريقة المفتوحة، حيث يستطيع الجراح عبر الرؤية المباشرة للدسام التاجي أن يقوم بتنضير الدسام وفصل الشرف المندمجة وإزالة خثارات الأذينة اليسرى. ورغم أن الدسام يبقى غير طبيعي، إلا أن هذه العملية تترافق مع انخفاض معدلات الوفيات الجراحية مع نتائج هيموديناميكية جيدة وقد تعفي المريض من الحاجة إلى استبدال الدسام لسنوات عديدة. وعندما لا تكون عملية فك التحام ملتقيات وريقات الدسام التاجي خياراً وارداً، يمكن اللجوء إلى تبديل الدسام التاجي ببديل صنعي حيوي أو ميكانيكي.

## القصور التاجي:

يمكن للقصور التاجي mitral regurgitation (MR) أن ينجم عن شذوذات في الوريقات التاجية أو الحلقة أو الحبال الوترية أو العضلات الحليمية (راجع الجدول 8-1). إن السبب الأكثر شيوعاً لاضطرابات الوريقات المؤدية إلى الـ MR المزمن هو التنكس الورمي

المخاطي myxomatous الذي يصيب الدسامات التاجية (كما في انسدال الدسام التاجي MVP والآفة القلبية الرثوية).

في الـ MR المزمن، يتوسع البطين الأيسر من أجل استيعاب الحجم المتزايد من القلس. لكن بالمقارنة مع القصور الأبهري، يتم ضخ الحجم المتزايد إلى داخل الأذينة اليسرى منخفضة الضغط. وبالتالي يبقى توتر جدار البطين الأيسر والضغط ضمنه طبيعيين. وعندما تتوسع الأذينة اليسرى بشكل كافٍ لاستيعاب الحجم المتزايد، يبقى الضغط في الأذينة اليسرى والضغط الوريدي الرئوي طبيعيين. ومع تزايد شدة الـ MR قد تتأذى الخلية العضلية، مما يؤدي إلى المزيد من توسع البطين الأيسر وارتفاع ضغوط الامتلاء الانبساطي وتناقص الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر. ومع زيادة الضغط في الأذينة اليسرى والضغط الوريدي الرئوي. قد يحدث الاحتقان الرئوي.

عادة ما يكون المرضى المصابين بالـ MR المزمن المعاوض لا عرضيين ويتمتعون بسعة وظيفية طبيعية. وعندما تبدأ الأعراض بالظهور، تتناقص الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عادة. قد يشكو المرضى في البدء من التعب والزلة التنفسية أثناء الجهد بسبب تناقص النتاج القلبي وارتفاع الضغوط الوريدية الرئوية. وإن ترك الـ MR دون علاج، يتطور فرط التوتر الرئوي وقصور القلب الأيمن.

يؤدي الـ MR بشكل مميز إلى إنتاج نفخة شاملة للانقباض تسمع أفضل ما يمكن في القمة وتنتشر إلى الإبط والظهر (انظر الجدول 8-2). وعندما يكون هنالك دفق لا مركزي موجه للأمام من الـ MR، قد نجد نفخة من نوعية القذف تختلط مع نفخة الجريان الأبهري للخارج. في حالة كون الـ MR تالياً للـ MVP، قد نجد قصفة في منتصف الانقباض، يتلوها نفخة أواخر الانقباض. وقد يترافق الـ MR المرافق للداء التاجي الرثوي مع أصوات قلبية نموذجية للـ MS.

يعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية وسيلة مفيدة غير جارحة من أجل تمييز إمراضية الدسام التاجي وقياس حجم ووظيفة البطين الأيسر. وتفيد تقنيات الدوبلر في تحديد درجة شدة الـ MR، رغم أن الدفقات غير المركزية قد تقلل من درجة القصور. يمكن تقييم الـ MR أيضاً أثناء القثطرة القلبية عبر قياس مقدار المادة الظليلة التي تقذف إلى داخل الأذينة اليسرى خلال تصوير البطين الأيسر. كذلك، يمكن حساب حجم البطين الأيسر ووظيفته الانقباضية، وقياس ضغوط الامتلاء، وتحديد التشريح الإكليلي.

تتضمن المعالجة الطبية لمرضى الـ MR المزمن المعاوض إنقاص الحمل البعدي بواسطة المعالجة الموسعة للأوعية (مثل مثبطات الـ ACE أو الهيدرالازين). ويعتبر تحديد الزمن الملائم للجراحة أمراً صعباً لأن تطور الأعراض غالباً ما يكون إشارة إلى وجود سوء وظيفة بطين أيسر مع أذية عضلية قلبية لا عكوسة. بالمقابل، يؤدي تبديل الدسام التاجي مع قطع الحبال الوترية إلى المزيد من توسع البطين الأيسر وتناقص الوظيفة الانقباضية.

تتضمن المعايير بالأمواج فوق الصوتية التي تميز المرضى ذوي الخطورة لسوء الاستجابة لعمليات تبديل الدسام التاجي كلاً من قطر للبطين الأيسر في نهاية الانبساط أكبر من 70 مم. وقطر في نهاية الانقباض أكبر من 45 مم، وكون الجزء المقذوف للبطين الأيسر على الحد الأدنى للطبيعي أو منخفضاً. ويجب متابعة مرضى الـ MR المعروفين بدراسات سنوية من أجل مراقبة وظيفة البطين الأيسر وحجمه بحيث يمكن إجراء الجراحة قبل حدوث الأذية الخلوية العضلية اللاعكوسة.

في العديد من المرضى، يمكن إصلاح الدسام التاجي. وبالتالي يتم تجنب العديد من الاختلاطات الفعالة المرافقة لعمليات تبديل الدسام. في هذه الجراحة. يتم قص أقسام من الوريقات الزائدة على الحاجة، وتتضير الوريقات وتقصي الحبال الوترية. وعندما يكون الـ MR تالياً لتوسع الحلقة، يمكن خياطة حلقة صنعية (تصنيع حلقة annuloplasty) ضمن الحلقة من أجل إنقاص حجم الفوهة وزيادة درجة التئام الوريقات. إن الميزة الأساسية لهذه التقنية تتجلى بأن المحافظة على الجهاز التاجي تساعد في المحافظة على هندسة ووظيفة طبيعية للبطين الأيسر. كذلك، تكون المعالجة المضادة للتخثر طويلة الأمد غير ضرورية في حال كون النظم القلبي جيبي. وبشكل عام، لا تعتبر عملية إصلاح الدسام مستطبة في حال تكلس الدسام الشديد أو تشوهه التالي لآفة عضلية حليمية أو التهاب شغاف. وفي هذه الحالات، يكون استبدال الدسام هو الخيار المفضل.

يعتبر الـ MR الحاد حالة خطيرة مهددة للحياة يمكن أن تنجم عن العديد من الشذوذات التي تصيب العضلات الحليمية أو الحبال الوترية أو الوريقات (راجع الجدول 8-1). عادة ما يكون مرضى الـ MR الحاد بحالة مرضية حرجة بسبب أن الأذينة اليسرى لا تتوسع لاستيعاب الحجم الناجم عن القلس. وبالتالي، ترتفع الضغوط في الأذينة اليسرى والضغط الوريدي الرئوي بشكل حاد وعنيف، مما يؤدي إلى احتقان رئوي. كذلك، يؤدي تناقص حجم الضربة والنتاج القلبي إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية، وبالتالي زيادة شدة الـ MR. يتظاهر المرضى عادة ببدء حاد لوذمة رئوية مع علامات صدمة قلبية المنشأ. بالإصغاء، تظهر نفخة الـ MR غالباً بشكل صوت منخفض اللحن ناعم يسمع في أوائل الانقباض وينجم عن التساوي السريع بين ضغوط البطين الأيسر والأذينة اليسرى. إن إنقاص الحمل البعدي سواءً مع إعطاء موسعات وعائية وريدية (مثل النتروبروسايد) أو مع استخدام مضخة البالون داخل الأبهرية قد يفيدان في تحقيق استقرار حالة المريض قبل تحويله إلى جراحة عاجلة لاستبدال الدسام.

## انسدال الدسام التاجي:

يعتبر انسدال الدسام التاجي mitral valve prolapse (MVP) الشذوذ الدسامي الخلقي الأكثر شيوعاً، حيث يصيب حوالي 2-3 ٪ من التعداد السكاني. ورغم أن MVP يمكن رؤيته في جميع الأعمار ولدى الجنسين، إلا أن الدراسات الوبائية تشير إلى انتشار أوسع لدى النساء منه لدى الرجال. يتم توارث الـ MVP بشكل صفة جسمية قاهرة مع اختراقات عديدة. إن حوالي 30-50٪ من أقارب الدرجة الأولى قد يصابوا.

يحدث الـ MVP عندما يكون هنالك تبدل موضع للأعلى أثناء الانقباض البطيني في إحدى أو كلتا الوريقتين في الدسام التاجي عبر مستوى حلقة الدسام التاجي باتجاه الأذينة اليسرى. يحدث الـ MVP البدئي أو الكلاسيكي عندما يكون هنالك تنكس ورمي مخاطي على الدسام التاجي دون دلائل لوجود آفة جهازية. ويتميز الـ MVP الثانوي بتنكس ورمي مخاطي أيضاً يصيب الجهاز الدسامي التاجي، لكن مع وجود آفة واضحة جهازية أو تصيب النسيج الضام، مثل متلازمة مارفان أو الذئبة الحمامية الجهازية. وينتج الـ MVP الوظيفي عن شذوذات بنيوية في الحلقة الدسامية أو العضلات الحليمية التاجية، لكن الوريقات التاجية تكون طبيعية تشريحياً.

إن معظم مرضى الـ MVP لا عرضيين. لكن هنالك العديد من الأعراض غير النوعية يمكن أن تترافق مع MVP، مثل الألم الصدري والخفقان والدوار والقلق (متلازمة الـ MVP). ولا تكون هذه الأعراض مرتبطة بشذوذات الوريقات الدسامية بل يعتقد أنها تالية لسوء وظيفة عصبية غدية صماوية أو عصبية ذاتية. قد يترافق الـ MVP مع درجات متبدلة من الـ MR، وعند وجود درجة شديدة من الـ MR، قد نجد أعراض قلبية كالموصوفة سابقاً.

تتضمن الموجودات المميزة بالفحص السريري في الـ MVP كلاً من طقطقة منتصف الانقباض يتلوها نفخة في أواخر الانقباض (راجع الجدول 8-2). قد تكون الموجودات الإصغائية في الـ MVP مخاتلة، وتتأثر كثيراً بتبدلات الحجم البطيني الأيسر. وتؤدي المناورات التي تنقص حجم البطين الأيسر إلى انسدال الفائض من الوريقات التاجية في وقت أبكر خلال الانقباض، وبالتالي تحدث الطقطقة بشكل أبكر خلال الانقباض وتصبح نفخة الـ MR مسموعة بشكل أكثر شمولاً للانقباض. وعندما يتزايد حجم البطين الأيسر، يتم سماع الطقطقة بشكل متأخر خلال الانقباض، ويتلوها نفخة انقباضية قصيرة. يتم تأكيد تشخص الـ MVP عادة بواسطة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية، والذي يسمح بفحص الجهاز التاجي وشدة الـ MR.

إن معظم مرضى الانسدال المعتدل مع درجة مهملة من الـ MR يكونون لا عرضيين ولا يحتاجون أي تداخل نوعي عدا الوقاية من التهاب الشغاف. لكن، قد يتطور الـ MR لدى بعض المرضى، لذلك تعتبر الفحوص الدورية مع تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ضرورية في مراقبة شدة الـ MR ووظيفة البطين الأيسر. ويعتبر المرضى الذكور متوسطي العمر والمسنين ومرضى الانسدال غير المتناظر ذوي خطورة أعلى لحدوث اختلاطات الـ MVP، مثل الـ MR الشديد والتهاب الشغاف. إن الـ MR الذي يزداد سوءاً قد يكون مرتبطاً بتمزق الحبال الوترية. يترافق الـ MVP مع لا نظميات قلبية (خاصة تسرع القلب فوق البطيني). ويكون الموت المفاجئ بغياب MR مهم هيموديناميكياً أمراً نادراً.

إن جميع مرضى الـ MVP مع دلائل لشذوذات بنيوية في الوريقات و/أو MR يجب أن يتلقوا وقاية من التهاب الشغاف. كما يجب معالجة اضطرابات النظم كما ورد في الفصل 10. ولدى مرضى الـ MR الشديد، قد يستطب اللجوء إلى تصحيح أو استبدال الدسام التاجي جراحياً كما ناقشنا سابقاً.

## تضيق مثلث الشرف:

غالباً ما يكون تضيق مثلث الشرف tricuspid stenosis ذو منشأ رثوي ويترافق عادة مع إصابة دسامية أبهرية و/أو تاجية. وتتضمن الأسباب النادرة الأخرى كلاً متلازمة الكارسينوئيد وشذوذات الدسام الخلقية وتنبتات أو أورام الوريقات.

بشكل مشابه لـ MS، يكون تضيق مثلث الشرف أكثر شيوعاً لدى النساء منه لدى الرجال ويميل لأن يكون مرض بطيء التطور. ويتظاهر المرضى عادة بأعراض وعلامات قصور القلب الأيمن، مثل التعب والانتفاخ البطني والوذمة المحيطية. بالفحص السريري قد نجد موجة a وريدية وداجية مسيطرة إذا كان المريض ذو نظم قلبي جيبي، وقد تختلط مع النبضان الشرياني. بالإضافة إلى ذلك، يمكن عند جس الكبد الشعور بنبضان قبيل انقباضي مجسوس متزامن مع الانقباض الأذيني. بالإصغاء، قد لا يتم كشف موجودات تضيق مثلث الشرف بسبب وجود آفة دسامية تاجية وأبهرية. لكن، يمكن سماع قصفة انفتاح على الحافة القصية اليسرى، يتلوها نفخة انبساطية ناعمة عالية اللحن. وبالمقارنة مع MS، تكون نفخة تضيق مثلث الشرف أقصر مدة وتتزايد مع الشهيق.

يمكن تشخيص تضيق مثلث الشرف بواسطة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو قثطرة الجانب الأيمن من القلب. وبسبب كون القلب الأيمن منخفض الضغط، قد يكون الممال الوسطي عبر الدسام مثلث الشرف منخفضاً جداً (5 مملز). ومع ذلك يكون هاماً سريرياً.

## قصور مثلث الشرف:

غالباً ما يكون قصور مثلث الشرف tricuspid regurgitation (TR) تالياً لتوسع البطين الأيمن وحلقة مثلث الشرف التي قد تحدث مع قصور القلب الأيمن لأي سبب. وتتضمن الأسباب الأخرى كلاً من التهاب الشغاف ومتلازمة الكارسينوئيد والشذوذات الخلقية ورضوض جدار الصدر.

بغياب فرط التوتر الرئوي، يكون تحمل الـTR جيداً. لكن، عند وجود سوء وظيفة بطين أيسر، يتظاهر المرضى عادة بأعراض قصور القلب الأيمن. بالفحص السريري، تتمدد الأوردة الوداجية وتكون الموجة v موجودة عادة بشكل مسيطر. يكثر حدوث الاحتقان الكبدي، وغالباً ما يترافق مع نبضان انقباضي مجسوس. تتميز نفخة الـ TR بكونها عالية اللحن وشاملة للانقباض وتسمع أفضل ما يمكن على طول الحافة القصية. وتؤدي المناورات التي تزيد العود الوريدي (مثل الشهيق أو رفع الساقين) إلى زيادة النفخة وتفيد في تمييز الـ TR عن MR أو نفخات الجريان عبر الأبهر إلى خارج القلب. عندما يكون الـ TR حاداً، تكون النفخة ناعمة عادة وتسمع فقط في أوائل الانقباض.

غالباً ما يتحسن الـ TR المرتبط بفرط التوتر الرئوي وسوء وظيفة البطين الأيسر بشكل واضح عند علاج السبب المستبطن. ولدى المرضى ذوي الأعراض المستمرة رغم العلاج، يمكن أن يؤدي إصلاح حلقة مثلث الشرف (تصنيع الحلقة) إلى استعادة مطاوعة الدسام مثلث الشرف. ولدى الأشخاص المصابين بإمراضية بدئية في الوريقات، قد يكون تبديل الدسام مثلث الشرف ضرورياً.

## التضيق والقصور الرئوي:

غالباً ما يكون التضيق الرئوي pulmonic stenosis خلقي المنشأ وقد نوقش بشكل مفصل في الفصل 7. ويعتبر التشوه الرثوي للدسام الرئوي نادراً ولا يترافق عادة مع انسداد مهم هيموديناميكياً.

كثيراً ما يكون القصور الرئوي pulmonic regurgitation ناجماً عن توسع الحلقة التالي لفرط التوتر الرئوي لأي سبب كان. وتكون الأعراض مرتبطة عادة بالآفة البدئية وفي أغلب الأحيان تكون تالية لقصور البطين الأيمن. وفي هذه الحالة، تكون نفخة القصور الرئوي نفخة انفجارية عالية اللحن تسمع أفضل ما يمكن في المسافة الوربية الثانية اليسرى (نفخة غراهام ستيل). وبغياب فرط التوتر الرئوي، تكون النفخة عادة منخفضة اللحن، وتحدث متأخرة خلال الانبساط. يتم توجيه المعالجة عادة نحو السبب المستبطن لفرط التوتر الرئوي. وفي حالات نادرة (عادة في سياق القصور الرئوي الخلقي)

قد يكون هنالك ضرورة لاستبدال الدسام، وذلك بسبب قصور القلب الأيمن المعند.

## الآفة متعددة الدسامات:

تعتبر الآفة متعددة الدسامات multivalvular disease شائعة، خاصة لدى مرضى الداء القلبي الرثوي. وغالباً ما تكون آفات القصور (مثل TR والقصور الرثوي) نتيجة لآفة دسامية أخرى، مثل MS بالترافق مع فرط توتر رئوي. وبشكل عام، غالباً ما تكون الأعراض هي المتعلقة بآفة الدسام الأكثر قرباً (الداني). لكن، قد يكون من الصعب تقييم شدة كل آفة على حدة سريرياً. لذلك، يعتبر التقييم الدقيق بالقثطرة القلبية للجانب الأيمن والجانب الأيسر ضرورياً لتحديد وظيفة الدسام قبل التخطيط لأية جراحة. وقد يؤدي الفشل في تصحيح جميع الآفات الدسامية المهمة إلى نتائج سريرية سيئة. وتترافق عملية تبديل دسامات مضاعفة مع نسبة أعلى للوفيات أثناء الجراحة وعلى المدى الطويل أكثر من عملية تبديل دسام وحيد.

## الآفة القلبية الرثوية:

تشكل الحمى الرثوية الحادة acute rheumatic fever (ARF) نتيجة للإصابة بانتان بالزمرة A من المكورات العقدية الحالة للدم بيتا. ويعتقد أن هذا المرض ينجم عن اضطراب في الاستجابة المناعية للانتان بالمكورات العقدية. تحدث الـ ARF عادة لدى الأطفال بعمر 4-9 سنوات، مع إصابة الصبيان والبنات بنفس النسبة. ورغم أن انتشار هذا المرض قد تناقص بشكل واضح في الولايات المتحدة خلال العقود العديدة الماضية، لكنه ما يزال يشكل مشكلة رئيسية في العناية الصحية في العديد من البلدان النامية. وقد تم تمييز جائحات وبائية حتى ضمن الولايات المتحدة نفسها.

يتميز الـ ARF بالتهاب منتشر في القلب (التهاب مجمل القلب pancarditis). يعتبر التهاب التامور النتحي شائعاً وغالباً ما يؤدي إلى تليف وطمس الكيس التاموري. في حين يكون التهاب التامور العاصر نادراً. وغالباً ما ترتشح العضلة القلبية بالخلايا اللمفاوية، وقد نجد مناطق تخربية. وتتضمن الموجودات النسيجية المميزة في العضلة القلبية وجود أجسام آشوف aschoff، والتي هي تجمعات من الوحيدات والبالعات محاطة بنسيج ليفي. ويتميز التهاب الدسام valvulitis بآفات ثؤلولية على حافة الوريقة، والتي تتألف من ليفين ورشاحات خلوية. غالباً ما يكون الدسام التاجي هو الأكثر إصابة، يتلوه الدسام الأبهري. وتكون إصابة الدسام الرثوي أو مثلث الشرف نادرة. يمكن تمييز التهاب الدسام بوجود نفخة قصور جديدة. لا يحدث التضيق الأبهري والـ MS قبل عدة سنوات، عندما يؤدي تزايد التليف إلى الحد من حركية الوريقات.

يتظاهر الـ ARF عادة بشكل آفة حموية حادة تظهر بعد 2-4 أسابيع من التهاب بلعوم بالعقديات. وحيث أن تشخيص الـ ARF لا يمكن وضعه اعتماداً على الاختبارات المخبرية، لذلك تم وضع قواعد أساسية تعتمد على الأعراض والفحص السريري (معايير جونز المعدلة) (الجدول 8-3). ويمكن وضع تشخيص الـ ARF عند تحقق اثنين من المعايير الكبرى، أو أحد المعايير الكبرى مع اثنين من المعايير الصغرى، بعد التهاب بلعوم حديث موثق بالعقديات. تتضمن

**الجدول 8-3: معايير جونز المعدلة**

**معايير كبرى:**
التهاب القلب (ألم صدري جنبي، احتكاكات، قصور قلب).
التهاب مفاصل عديد
حركات رقصية
الحمامى الهامشية
العقيدات تحت الجلد.
**معايير صغرى:**
الحمى
الألم المفصلي
قصة سابقة لحمى رثوية أو آفة قلبية رثوية معروفة.

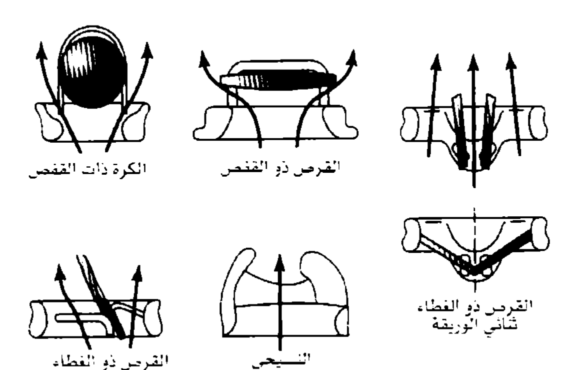
المعايير الكبرى كلاً من دلائل على التهاب القلب (ألم صدري جنبي، احتكاكات، قصور قلب، MR)، والتهاب مفاصل عديد polyarthritis، وحركات رقصية chorea والحمامى الهامشية erythema marginatum والعقيدات تحت الجلد. في حين تتضمن المعايير الصغرى كلاً من الحمى والألم المفصلي وقصة سابقة لحمى رثوية أو آفة قلبية رثوية معروفة.

حالما يتم وضع التشخيص، يستطب البدء بشوط علاجي من البنسلين من أجل إنهاء الانتان بالعقديات. وتعتبر الساليسيلات فعالة في معالجة الحمى والتهاب المفاصل. ولم تثبت الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة فعالية في تدبير التهاب القلب. ويجب معالجة القصور القلبي بالوسائل العلاجية المعتادة.

يكثر حدوث الهجمات الناكسة من الحمى الرثوية، خاصة خلال السنوات الخمس – العشر الأولى بعد الآفة البدئية. يجب الاستمرار بالوقاية من الحمى الرثوية خلال هذه الفترة، ولفترة 10 سنوات عند المرضى ذوي معدل التعرض المرتفع للانتان بالعقديات (موظفي الرعاية الصحية، العاملين في رعاية الأطفال، المتطوعين في القوات العسكرية). ويجب أن يتلقى المرضى المصابين بآفة قلبية رثوية مميزة الوقاية دون حدود بسبب المعدل العالي للنكس لدى هؤلاء الأشخاص. وتشمل المعالجة المنصوح بها للوقاية إعطاء حقن عضلية لـ 1.2 مليون وحدة دولية من البنزاتين بنسلين شهرياً. ويمكن بدل ذلك، استخدام الإريترومايسين أو البنسلين الفموي. ويؤدي عدم الاستجابة إلى هذه العناصر إلى إنقاص فعالية هذا النمط من المعالجة.

## الدسامات القلبية الصنعية:

هنالك نوعين من الدسامات القلبية الصنعية متوافرة للاستخدام في المواضع الأذينية البطينية والأبهرية. وهي الدسامات الميكانيكية (القرص ذو الغطاء tilting disk، وثنائي الوريقة bileaflet) والدسامات النسيجية (البدائل الحيوية bioprostheses) (الشكل 8-4). تتميز الدسامات الميكانيكية بأداء هيموديناميكي مفضل وبالمتانة، لكنها تحمل خطورة الصمات الخثارية العالية وتحتاج إلى معالجة مضادة للتخثر طويلة الأمد. وحيث تكون نسبة اختلاط البدائل الحيوية بالصمات الخثارية أقل. إلا أن متانة الدسام وديمومته تكون أقل من الدسامات الميكانيكية، خاصة في المرضى صغار السن. يعتمد نمط البديل المستخدم لدى مريض ما على عدة عوامل، منها عمر المريض،




**الشكل 8-4**: تصميمات وأنماط الجريان عبر الأصناف الرئيسية للدسامات القلبية البديلة: وهي الكرة ذات القفص caged ball. والقرص ذو القفص caged disc. والقرص ذو الغطاء tilting disk. والقرص ذو الغطاء ثنائي الوريقة bileaflet tilting disk. والبديل الحيوي bioprostheses (النسيجي). وحيث أن الجريان في الدسامات الميكانيكية يجب أن يسير على جانبي قطعة الإغلاق. إلا أنه يأخذ نمطاً مركزياً في البدائل الحيوية.

وملاءمته للمعالجة المضادة للتخثر طويلة الأمد. وموضع الدسام.

إن استبدال دسام مريض بدسام صنعي يؤدي إلى مجموعة جديدة من عوامل الخطورة الفعالة والاختلاطات ضمن البديل الصنعي. إن جميع البدائل الدسامية الصنعية تؤدي إلى درجة من التضيق بسبب أن الفوهة الفعالة للدسام أصغر من الدسام الأصلي. كما أن تخثر أو تكلس الدسام الصنعي يمكن أن يؤدي إلى سوء وظيفة الدسام البديل وتضيق مهم هيموديناميكياً. يمكن لقصور الدسام الصنعي أن ينجم عن تسريب حول الدسام في منطقة خياطة الحلقة. وفي الدسامات البديلة الحيوية. يمكن أن يؤدي التلف التدريجي لوريقات الدسام البديل الحيوي إلى قصور دسامي بالإضافة إلى التضيق. يعتبر انحلال الدم اختلاطاً متكرراً للدسامات الميكانيكية القديمة (الكرة ذات القفص caged ball، والقرص ذو القفص caged disc) وقد يحدث في البدائل الحديثة إذا كان هنالك جريان عنيف يترافق مع سوء وظيفة الدسام الصنعي، خاصة القصور. ويبقى التهاب الشغاف اختلاطاً فعالاً لدى جميع مرضى الدسامات الصنعية. وقد تم شرح الأسس الهامة في الوقاية من التهاب الشغاف في موضع لاحق من هذا الفصل.

يتم تقييم وظيفة الدسام الصنعي أفضل ما يمكن بواسطة تقنيات ثنائي البعد والدوبلر في تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية. كما يعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري مفيداً بشكل خاص في دراسة الدسامات الصنعية عند الشك بوجود خثار أو التهاب شغاف. ويمكن تقييم الدسامات الميكانيكية بالتصوير الومضاني لتحديد فيما إذا كان انحراف الوريقات طبيعي.

## الوقاية من التهاب الشغاف:

يعتبر مرضى الداء القلبي الدسامي ومرضى الدسامات القلبية الصنعية ذوي خطورة عالية للإصابة بالتهاب الشغاف (الجدول 8-4) (راجع الفصل 100). ويتجلى دور الوقاية بالصادات في منع الانتان ضمن الدسام غير الطبيعي وذلك خلال العمليات التي تترافق بتجرثم دم عابر (الجدول 8-5). ويتم تحديد الصادات المستخدمة حسب الفلورا الموجودة بشكل شائع في الجزء من الجسم الخاضع للعمل. ويجب على جميع المرضى المصابين بداء دسامي معروف أو الحاملين لدسامات قلبية صنعية أن يحملوا معهم بطاقة هوية تشير إلى طبيعة الآفة الدسامية لديهم ونمط الوقاية المنصوح بها لالتهاب الشغاف.

**الجدول 8-4: الحالات القلبية التي تستطب فيها الوقاية بالصادات**

| |
|---|
| الدسامات القلبية الصنعية |
| التهاب شغاف جرثومي سابق |
| سوء وظيفة دسامية رثوية أو مكتسبة أخرى |
| معظم التشوهات القلبية الخلقية |
| اعتلال العضلة القلبية الضخامي |
| انسدال الدسام التاجي مع تسمك الوريقات أو القصور التاجي |

**الجدول 8-5: العمليات الجراحية والسنية التي تستطب فيها الوقاية من التهاب الشغاف**

| |
|---|
| العمليات الجراحية المعروفة بإحداثها لنزف لثوي، بما فيها التنظيف الشخصي. |
| استئصال اللوزات و/أو استئصال الناميات |
| جراحة تشمل المخاطية المعوية أو التنفسية |
| المعالجة بالتصليب للدوالي المريئية |
| تنظير المثانة |
| جراحة المرارة |
| جراحة السبيل البولي عند وجود انتان سبيل بولي |
| شق وتفجير نسيج مصاب بالانتان |
| استئصال الرحم عبر المهبل |

## الفصل 9

# الداء القلبي الإكليلي

## وبائيات:

يعتبر الداء القلبي الإكليليcoronary heart disease السبب الأساسي للوفاة في معظم الأمم الصناعية، بما فيها الولايات المتحدة. يؤدي هذا الداء إلى إمراضية واضحة مع العجز ونقص الفعالية الإنتاجية، ويعتبر السبب الأساسي للإنفاق على الرعاية الصحية. ويتراوح الطيف السريري للداء القلبي الإكليلي من نقص التروية الصامت silent ischemia (لا عرضي) إلى الخناق المستقر المزمن chronic stable angina، والخناق غير المستقر unstable angina، واحتشاء العضلة القلبية الحاد acute myocardial infarction (AMI) واعتلال العضلة القلبية الإقفاري (بنقص التروية) ischemic cardiomyopathy، والموت القلبي المفاجئ. ومع تقدم المعالجات الطبية الأحدث، بالإضافة إلى التقنيات التداخلية والجراحية، تناقص معدل الوفيات بسبب الداء القلبي الإكليلي بشكل تدريجي خلال العقود العديدة الماضية. ومع ذلك، يصاب حوالي 900000 شخص سنوياً باحتشاء عضلة قلبية في الولايات المتحدة لوحدها. ومن هؤلاء، يموت حوالي 225000، غالباً بسبب اضطرابات النظم أو القصور القلبي. لقد تم تمييز العديد من عوامل الخطورة في حدوث الداء القلبي الإكليلي. ويمكن للتوصيات الحديثة حول الكشف المبكر عن عوامل الخطورة هذه والمعالجات المكثفة الهادفة إلى تعديل هذه العوامل أن تسبب انخفاضاً إضافياً في انتشار هذا المرض.

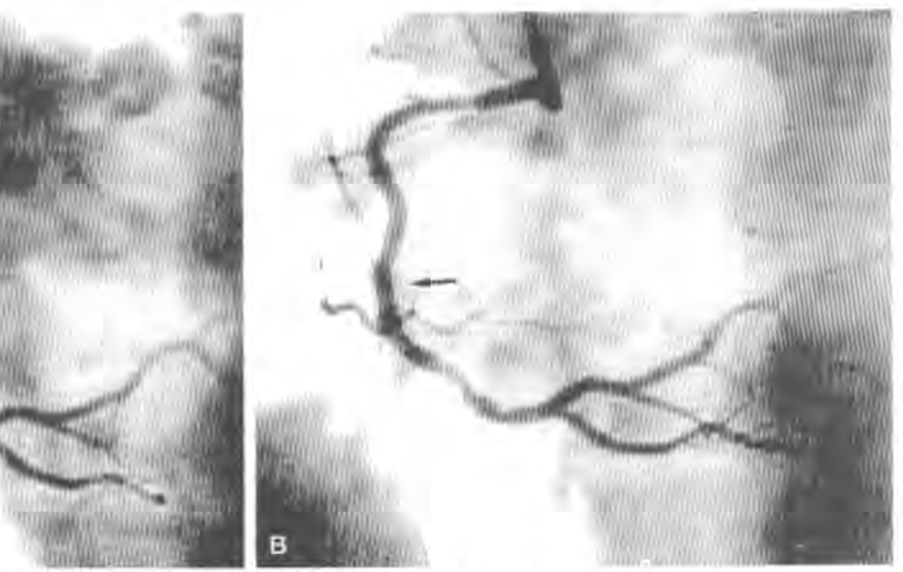
## الفيزيولوجية الإمراضية للتصلب العصيدي:

تعتبر المتلازمات السريرية للداء القلبي الإكليلي نتيجة حتمية للتصلب العصيدي atherosclerosis الذي يصيب الشرايين الإكليلية حوالي القلب. هذه العملية تكون موجودة إلى درجة ما في جميع الأعمار تقريباً ولدى كلا الجنسين، لكن شدتها وانتشارها لدى أي شخص تعتمد في قسم منها على الخلفية الوراثية وعوامل الخطورة والحالات الهيموديناميكية الموضعية. وتعتبر أذية البطانة الوعائية هي الحدث البدئي هنا. حيث أن البطانة الطبيعية تعتبر عاملاً معدلاً هاماً في المقوية الوعائية. فهي تنتج مواد فعالة وعائياً مثل البروستاسيكلين وعامل الاسترخاء المشتق من البطانة، كما أنها تتدخل بشكل معقد في السيطرة الموضعية على الخثار ضمن الأوعية. إن كلاً من ارتفاع الضغط وفرط كولسترول الدم وتدخين السجائر والشذوذات الهيموديناميكية الموضعية تؤدي إلى أذية بطانية تكون السبب في إضعاف التوسع الوعائي المعتمد على البطانة وإحداث حالة ما قبل خثارية موضعية (سوء وظيفة بطانية). وتعتبر سوء الوظيفة البطانية هي الشذوذ الأبكر الذي يمكن كشفه في الأوعية المصابة بالتصلب العصيدي. وتؤدي هذه الأذية إلى تراكم البالعات (المشتقة من الوحيدات الجائلة في الدوران) والشحوم (خاصة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة) في موضع الأذية الوعائية. تتأكسد البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة وتهضم من قبل البالعات، لتنتج خلايا رغوية. ويؤدي تراكم هذه الخلايا الرغوية إلى تشكيل الشريط الدسم، وهو الآفة الأبكر التي يمكن رؤيتها في التصلب العصيدي.

يؤدي تحرر الأنزيمات والمواد السامة من الخلايا البالعة إلى تجريد البطانة، مسببة التصاق الصفيحات على موضع الأذية. ومع نضج اللويحة العصيدية، تؤدي عوامل النمو المشتقة من الصفيحات والبالعات إلى تحريض هجرة وتكاثر الخلايا العضلية الملساء ومصورات الليف، مما يؤدي إلى تشكل إما آفة تليفية ضمن الطبقة الداخلية أو غطاء ليفي لمركز غني بالدسم. ومع زيادة نمو اللويحة، تضغط لمعة الوعاء ويضعف جريان الدم عبر الوعاء (الشكل 9-A1). وتتبدل الأهمية الهيموديناميكية للويحة ما حسب طول وشكل الآفة، لكن انخفاض بمعدل 70٪ في قطر لمعة شريان إكليلي يكون كافياً عادة للحد من الجريان الدموي في فترة زيادة الحاجة إليه (كما هو الأمر أثناء الجهد). كما أن انخفاض بمعدل 90٪ يكون كافياً للحد من الجريان الدموي خلال الراحة. إن عدم قدرة الشريان الإكليلي المصاب على تأمين جريان الدم في هذه الحالة تؤدي إلى النمط السريري للخناق المستقر.

مع تراكم الدسم ضمن البالعات، يحدث التنخر الخلوي، بحيث يحدث 'بركة' من الدسم ضمن مركز اللويحة. تؤدي الخلايا البدينة والبالعات المفعّلة إلى تحرير أنزيمات ميتا أللو بروتيناز (مثل الكولاجيناز والجيلاتيناز) التي تسبب تدرك بروتينات المزيج الخلالي، وتقوم الخلايا اللمفاوية التائية ضمن اللويحة بتطوير السيتوكينات (مثل الإنترفيرون غاما) التي تثبط تشكل الكولاجين الخلالي من قبل الخلايا العضلية الملساء الوعائية. وبالتالي، تتشكل لويحة هشة سريعة العطب مؤلفة من مركز مليء بالدسم وغطاء ليفي ضعيف. وتميل مثل هذه اللويحات إلى الانشقاق أو التمزق، خاصة عند وجود قوة تجريد قوية (زيادة الضغط داخل اللمعة). كما أن اضطراب أوعية العروق vasa vasorum (الأوعية المغذية لجدران الأوعية الدموية) يزيد من نسبة تمزق اللويحة.

كثيراً ما يحدث تمزق اللويحة في حافة اللويحة (أو منطقة كتف اللويحة). ويؤدي الانشقاق في هذه المنطقة إلى كشف الشحوم والكولاجين ذو القوة المشكلة للخثار الكبيرة إلى الدوران، مما يؤدي إلى تشكيل الخثار داخل اللمعة. تقوم الصفيحات المفعّلة بتوسط التقبض الوعائي والمزيد من انتشار الخثرة، الأمر الذي يسبب انضغاطاً مفاجئاً على الجريان الدموي الإكليلي. وتنعكس شدة تمزق اللويحة وامتداد الخثار سريرياً بشكل طيف من المتلازمات الإكليلية الحادة acute coronary sy. (ACSs)، والتي تتضمن الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST (NSTEMI) واحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST (STEMI).







**الشكل 9-1**: تصوير وعائي للشريان الإكليلي الأيمن. A= هنالك تضيق منتشر في القسم المتوسط من الشريان (السهم). B= نفس الشريان بعد توسع ناجح بالبالون للتضيق ووضع شبكة (ستنت) داخل إكليلي.

## عوامل الخطورة:

لقد قامت الدراسات البيئية بتمييز العديد من العوامل التي تزيد من احتمالية حدوث التصلب العصيدي لدى شخص ما (الجدول 9-1). إن العمر المتقدم، والجنس الذكري، وقصة عائلية لتصلب عصيدي تعتبر عوامل خطورة لا يمكن تعديلها. حيث يزداد انتشار الداء الشرياني الإكليلي (CAD) مع تقدم العمر. كما أن انتشاره يكون أعلى لدى الرجال منه لدى النساء في نفس العمر. كما يميل لأن يتظاهر لدى النساء بفترة متأخرة تبلغ حوالي 10 سنوات عن ظهوره لدى الرجال. ويكون ذلك ناجماً بشكل جزئي عن التأثيرات الحامية للإستروجين. كما يظهر من الارتفاع الواضح في نسبة حدوث الـ CAD لدى النسوة بعد سن اليأس. يؤدي وجود قصة سابقة لتصلب عصيدي ناضج (يحدث عند الرجال قبل عمر الـ 55 سنة وعند النساء قبل عمر 65 سنة) إلى زيادة نسبة خطورة حدوث التصلب العصيدي لدى شخص ما، وغالباً ما يكون نتيجة لاجتماع العوامل البيئية (عادة الطعام، عادة التدخين) مع تأهب لتوارث الإصابة.

**الجدول 9-1: عوامل الخطورة للداء الشرياني الإكليلي**

**عوامل خطورة لا يمكن تعديلها:**
العمر
الجنس الذكري
قصة عائلية لداء شرياني إكليلي سابق

**عوامل مستقلة يمكن تعديلها:**
فرط شحوم الدم
ارتفاع الضغط
الداء السكري/عدم تحمل السكر
التدخين

**عوامل خطورة أخرى:**
البدانة
عدم الفعالية الفيزيائية الجهدية
فرط هيمو سيستين الدم
ارتفاع البروتين الشحمي (a)
ارتفاع مستويات مولد الليفين
تناقص الفعالية الحالة لليفين
(زيادة مثبط تفعيل البلاسمينوجين)
ارتفاع مستوى البروتين الارتكاسي C

هنالك عوامل خطورة أخرى قابلة للتعديل بشكل واضح، ويمكن أن يؤدي علاجها إلى إنقاص خطورة حدوث التصلب العصيدي. تلعب الشحوم دوراً مركزياً في عملية التصلب العصيدي، ويترافق ارتفاع مستويات الكولسترول (خاصة كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة) مع تسارع الإصابة. كما أن ارتفاع الشحوم الثلاثية يمكن أن يشكل عامل خطورة مستقل لـ CAD، خاصة عند النساء. بالمقابل، يبدو أن البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (HDLs) تقوم بدور حامي وتتناسب عكسياً مع خطورة الـ CAD. وقد أشارت العديد من المحاولات العلاجية لخفض شحوم الدم بشكل واضح إلى فعالية خفض الكولسترول في كل من الوقاية الأولية والثانوية من الـ CAD. وبالتالي تم تطوير أسس تؤمن هدفاً مميزاً يجب تحقيقه في مستوى شحوم الدم لدى مرضى الـ CAD المثبت وأولئك الذي يملكون عوامل خطورة للإصابة به.

يعرّف ارتفاع ضغط الدم بأنه زيادة في الضغط الدموي الانقباضي أعلى من 140 مملز أو في الضغط الدموي الانبساطي أعلى من 90 ملمز، ويؤدي إلى زيادة مميزة في خطورة حدوث الداء القلبي التصلبي العصيدي وتزداد هذه الخطورة بشكل يتناسب مع شدة ارتفاع الضغط الدموي، كما أن المعالجة الهجومية لارتفاع الضغط تنقص بشكل فعال من هذه الخطورة. يؤدي الداء السكري بشكل واضح إلى زيادة خطورة حدوث الـ CAD بالإضافة إلى نسبة الوفيات المرافقة للـ CAD.

وعند وجود داء سكري صريح، يكون كلاً من المقاومة للأنسولين وفرط أنسولين الدم مرتبطاً بزيادة نسبة حدوث الـ CAD، وربما يكون ذلك ناجماً عن التبدلات في استقلاب الشحوم وزيادة إلتصاق الصفيحات. بالإضافة إلى ذلك، كثيراً ما يكون الداء السكري متشاركاً بالحدوث مع عوامل خطورة أخرى مثل اضطراب شحوم الدم (ارتفاع الشحوم الثلاثية، انخفاض HDLs) وارتفاع الضغط الدموي والبدانة. لقد تمت تسمية هذا التجمع من عوامل الخطورة بالمتلازمة الاستقلابية. ويؤدي وجودها إلى تمييز شخص ذوي خطورة عالية جداً للإصابة بالداء التصلبي العصيدي يملك تدخين السجائر تأثيرات جانبية على الشحوم، وعوامل التخثر ووظيفة الصفيحات، ويترافق مع زيادة بمقدار 2-3 أضعاف في خطورة حدوث الـ CAD. ويمكن تحقيق انخفاض واضح في معدل حدوث الاحتشاء القلبي بعد حوالي 12 شهر من إيقاف التدخين.

لقد تم تمييز العديد من عوامل الخطورة الأخرى كمساهمين في خطورة حدوث التصلب العصيدي. تعتبر البروتينات الشحمية lipoprotein(a) مماثلة للبروتين الشحمي منخفض الكثافة مع إضافة الجزيء apo(a). وهي تملك تماثلاً شكلياً مع البلاسمينوجين ويبدو أنها تتدخل في إنشاء البلاسمين، وبالتالي تؤهب للاختلاطات الخثارية للتصلب العصيدي. كذلك يترافق ارتفاع مستويات الهوموسيستين بشكل واضح مع زيادة خطورة حدوث الداء الوعائي الإكليلي والدماغي والمحيطي. وغالباً ما تشمل الآلية كلاً من الأذية البطانية وزيادة الميل للخثار. ويمكن معالجة ارتفاع مستويات الهوموسيستين بشكل فعال لدى العديد من الأشخاص باستخدام معيضات الفولات الغذائية، إلا أن تأثير معالجة ارتفاع مستويات lipoprotein(a) أو الهوموسيستين على حدوث الحوادث القلبية الوعائية ما يزال غير محدد.

لقد قامت دراسات حديثة بتمييز العديد من مشعرات زيادة الخطورة القلبية الوعائية، بما فيها التكلس الإكليلي وارتفاع مستويات البروتين الارتكاسي C (CRP). حيث يعتبر التكلس الشرياني الإكليلي ميزة مسيطرة للتصلب العصيدي الإكليلي وترتبط مع وجود وشدة الـCAD. ويمكن للتصوير الطبقي المحوسب بالمدفع الالكتروني أن يقيس بدقة التكلس الإكليلي ويمكن استخدامه كاختبار مسح للـCAD لدى المرضى غير العرضيين. يعتبر الـCRP مشعراً لالتهاب جهازي. ويرتبط ارتفاع مستويات الـ CRP بشكل كبير مع وجود وشدة الـCAD، حيث يعكس غالباً الالتهاب وعدم ثباتية لويحات التصلب العصيدي. وينبئ بحوادث قلبية وعائية مستقبلية لدى مرضى الخناق المستقر والخناق غير المستقر والـAMI، بالإضافة إلى مرضى دون CAD معروف. لم يتم حتى الآن تقرير استخدام الـCT بالمدفع الالكتروني والـCRP سريرياً، إلا أن وجود تكلس إكليلي أو ارتفاع مستويات الـCRP لدى مرضى غير معروفين بإصابتهم بالـCAD يمكن أن يحدد أولئك المرضى الذين هم بحاجة إلى تعديل هجومي مفرط لعوامل الخطورة.

## الأسباب غير التصلبية العصيدية لنقص التروية القلبية:

رغم أن التصلب العصيدي هو دون منازع الآفة الأكثر شيوعاً التي تصيب الشرايين الإكليلية، لكنه لا يعني أنه السبب الوحيد. هنالك العديد من العمليات غير التصلبية العصيدية يمكن ان تصيب الشرايين الإكليلية وتسبب عدم كفاية إكليلية. إن الانصمام الحاد ضمن شريان إكليلي يمكن أن يسد الجريان الدموي ويسبب نقص تروية واحتشاء عضلي قلبي. وتتضمن المصادر الأكثر شيوعاً لمثل هذه الصمات كلاً من التهاب الشغاف الانتاني، صمات اللمعة في البطين أو الأذينة اليسرى، الصمات من دسامات صنعية، الأورام داخل القلبية، الصمات الانتيابية العجائبية من الجهاز الوريدي عبر فتحة بين الأذينتين وفتحة بين البطينين (VSD). كما أن رضوض جدار الصدر يمكن أن تحدث أذية إكليلية وخثار في الموضع. كذلك، يؤدي تشعيع المنصف إلى تليف الشرايين الإكليلية ويسبب احتشاء عضلة قلبية. قد يمتد تسلخ الأبهر نحو جذر الأبهر ويسد الشريان الإكليلي عند منشئه. كما أنه قد يحدث تسليخ شريان إكليلي خلال القثطرة القلبية، ونادراً ما يحدث هذا التسليخ بشكل عفوي ومستقل.

يوجد العديد من أنماط التهاب الأوعية يمكن أن تصيب الشرايين الإكليلية، وتتضمن الإفرنجي والتهاب الشرايين لتاكاياسو والتهاب الشرايين العديد العقيدي والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الشريان ذو الخلية العملاقة. ويمكن أن تؤدي هذه المتلازمات إلى انسداد أو إغلاق أو خثار الشرايين الإكليلية. يعتبر داء كاواساكي (متلازمة العقدة اللمفاوية المخاطية الجلدية) آفة جهازية، ويشكل التهاب الأوعية الإكليلية المظهر المسيطر فيها، مع ما ينجم عنه من أمهات دم إكليلية. قد يحدث خثار إكليلي موضع عفوي في سياق اضطرابات دموية (كثرة الكريات الحمر polycythemia، والتخثر المنتشر ضمن الأوعية disseminated intravascular coagulation، وفقر الدم المنجلي sickle cell anemia). كما أن العديد من الشذوذات الإكليلية الخلقية يمكن أن تؤهب لقصور إكليلي. قد يؤدي التشنج الإكليلي العفوي (مع أو بدون CAD) إلى تحريض نقص تروية قلبية. كما أن الكوكائين قد يؤدي إلى نقص تروية عضلية قلبية واحتشاء عبر عدة آليات، منها التشنج والخثار الإكليليين وقد يسرع التصلب العصيدي.

يمكن أن نجد شرايين قلبية طبيعية (كما تبدو بتصوير الأوعية) لدى حوالي 10-20٪ من مرضى الشك بالخناق ولدى 3٪ من مرضى احتشاء العضلة القلبية (المتلازمة x). ويميل هؤلاء المرضى لأن يكونوا صغار السن، وغالباً من النساء، ويتميزن بالحد الأدنى من عوامل الخطورة القلبية. كما أن الإنذار يكون جيداً نسبياً. وغالباً ما يكون الألم الخناقي غير نموذجي. وقد تم اقتراح التشنج الإكليلي أو الخثار أو الانصمام كسبب في العديد من أولئك المرضى. كما اتهم حديثاً آفة الأوعية الصغيرة أو الداء الوعائي المجهري. ويبدو أن الأوعية المقاومة الصغيرة لدى هؤلاء المرضى (والتي لا تظهر بتصوير الأوعية الإكليلية) تكون مصابة بتناقص القدرة على التوسع الوعائي. قد يؤدي سوء الوظيفة هذا إلى نقص تروية حقيقي. وقد لوحظت بعض الاضطرابات المتعلقة بالجهد على تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير السينمائي النووي لدى بعض المرضى. ويستجيب بعض المرضى للمعالجة بالأدوية المضادة للخناق المعتادة، رغم أن هذه الأدوية بشكل عام تكون أقل فعالية مما هي عليه لدى مرضى الـ CAD التصلبي العصيدي.

بالإضافة إلى ذلك، قد ينجم نقص التروية القلبية عن عدم تطابق الحاجة للأكسجين في العضلة القلبية مع الكمية التي يتم تأمينها. حيث أن زيادة استهلاك العضلة القلبية للأكسجين الذي يرافق الزيادة في معدل القلب أو توتر جدار البطين الأيسر أو كتلة البطين الأيسر يمكن أن تتجاوز الحد الأقصى من الأكسجين الممكن تأمينها في حالات مثل الانسمام الدرقي والتضيق الأبهري والقصور الأبهري وتسرعات النظم والخمج. وقد يحدث تناقص في تأمين الأكسجين نتيجة لفقدان الدم أو هبوط الضغط أو فقر الدم أو الانسمام بأول أكسيد الكربون.

## الفيزيولوجية الإمراضية ونتائج نقص تروية العضلة القلبية:

يعرّف نقص تروية العضلة القلبية بأنه حالة تناقص إرواء يكون فيها تأمين الأكسجين للعضلة القلبية غير كافٍ لتأمين الحاجات الاستقلابية. ويؤدي عدم التوازن هذا إلى حدوث تظاهرات الـ CAD. في الحالة العادية، يتم استخراج الأكسجين من الدم بالحد الأقصى من قبل القلب، وبالتالي فإن أي زيادة في حاجة العضلة القلبية للأكسجين (تالياً لزيادة معدل القلب أو توتر الجدار أو التقلصية) يجب أن يتم تأمينها عبر زيادة متناسبة في جريان الدم الإكليلي للعضلة القلبية. تحدث هذه الوظيفة التنظيمية الذاتية عند مستوى الشرينات، وتكون معتمدة على المقوية العصبية الذاتية وعلى بطانة وظيفية سليمة، وتؤدي إلى توسع وعائي إكليلي استجابة لزيادة الحاجة. يؤدي التصلب العصيدي إلى تبديل الوظيفة البطانية وقد يضعف من قدرة الوعاء على التوسع. وعند وجود تضيق مثبت في شريان إكليلي، يمكن للوعاء القاصي بعد منطقة التضيق أن يكون متوسعاً بحده الأقصى أو قرب الأقصى في حالة الراحة. وخلال فترات ازدياد الحاجة، تتحدد قدرة الوعاء المتضيق على تحقيق المزيد من التوسع (تناقص احتياطي التوسع الوعائي الإكليلي). مما يؤدي إلى عدم تساوي الحاجة إلى الأكسجين مع المقدار الذي يتم تأمينه، وبالتالي يحدث نقص التروية. إن الخثار الإكليلي الحاد الناجم عن تمزق لويحة تصلبية عصيدية أو تشنج إكليلي حاد أو صمة إكليلية يمكن أن يؤدي إلى الحد من الجريان الدموي الإكليلي إلى الدرجة التي تسبب حدوث نقص التروية أثناء الراحة. كذلك، يبقى الازدياد الطبيعي في الجريان الدموي الإكليلي ضمن الشرايين الإكليلية الطبيعية غير كافٍ لمواجهة الازدياد الواضح في حاجة العضلة القلبية للأكسجين.

خلال نقص التروية، يكون ضعف استرخاء العضلة القلبية هو أول شذوذ واضح في الوظيفة القلبية (سوء وظيفة انبساطية)، ويتلوه ضعف التقلص (سوء وظيفة انقباضية). يحدث الألم الصدري والتبدلات التخطيطية (ECG) المميزة لنقص التروية بشكل متأخر نسبياً ضمن الاستجابة لنقص التروية. وعندما يكون نقص التروية عابراً، يمكن لسوء الوظيفة أن يكون قصير الأمد. في حين أن نقص التروية المستمر لفترة أطول يمكن أن يؤدي إلى انصعاق stunning أو سبات hibernation أو احتشاء عضلة قلبية infarction. يشير *انصعاق العضلة القلبية* إلى فترة طويلة الأمد ( ساعات أو أيام) من سوء وظيفة عكوس في العضلة القلبية بعد حادثة نقص تروية. في حين يحدث *سبات العضلة القلبية* في سياق نقص التروية المزمن، عندما يكون مقدار الأكسجين الذي يتم تأمينه كافٍ لتأمين حيوية العضلية القلبية لكنه غير كافٍ للحفاظ على وظيفة طبيعية للعضلة القلبية. وتبدو الأهمية السريرية لذلك بأن استعادة الجريان الدموي إلى الجزء المصاب من العضلة القلبية يمكن أن يؤدي إلى تحسين وظيفة البطين.

إن حد الأذية العضلية القلبية بعد إغلاق الجريان الدموي إلى قسم محدد من العضلة القلبية يعتمد بشكل كبير على مدة استمرار الانسداد ووجود أو غياب أوعية تفاغرية. وبعد أقل من 15-20 دقيقة من الانسداد الإكليلي، يحدث الاحتشاء بشكل أذية خلوية لا عكوسة مع تنخر. وكلما كان أمد الانسداد أطول، كلما كانت مساحة التنخر أكبر. يزداد الجريان الدموي ضمن الأوعية التفاغرية الموجودة سابقاً خلال ثواني من حدوث الانسداد الإكليلي وتساعد في الحد من امتداد الاحتشاء. وفي الشرايين التي يتطور التضييق فيها تدريجياً، قد تتطور تفاغرات كافية لمنع حدوث أذية عضلية قلبية غير عكوسة رغم حدوث انسداد كامل. بالمقابل، بعد تمزق حاد للويحة تصلبية مع انسداد خثاري في موضع مصاب أصلاً بتضييق مميز، لا يمتلك الدوران التفاغري الوقت الكافي ليتطور وينقص شدة الاحتشاء. وعند إصابة منطقة كبيرة بنقص التروية، قد يحدث اضطراب في الوظيفة التقلصية بدرجة كافية لتقص حجم الضربة وتقلل من النتاج القلبي وتزيد الضغط داخل البطينات، مما يؤدي إلى قصور قلب. وعندما يصاب حوالي 20-25 ٪ من العضلة القلبية، يحدث قصور القلب. ومع فقدان حوالي 40 ٪ أو أكثر من العضلة القلبية، تتطور الصدمة قلبية المنشأ.

و بسبب تحدد إنفاقه للطاقة، يكون النسيج الناقل أكثر مقاومة لنقص التروية من النسيج التقلصي. ورغم ذلك، يعتبر الجهاز الناقل في القلب عرض لأذية نقص التروية. يؤدي نقص التروية إلى تبديل في النقل الشاردي وفي المقوية العصبية الذاتية ويسبب أذية بنيوية في الجهاز الناقل تؤدي إلى أنماط عديدة من شذوذات النقل واضطرابات النظم المحدثة بنقص التروية.

## الخناق الصدري:

يعرف الخناق الصدري angina pectoris (الجدول 9-2) بأنه شعور بعدم الارتياح الحشوي في الصدر ويكون نتيجة لنقص تروية قلبية عابر. ومن المهم الإشارة إلى أن العديد من المرضى لا يشيرون إلى ألم حقيقي بل بدلاً منه يشيرون إلى شعور بعدم الارتياح الصدري فوق القص يمكن أن ينتشر إلى الظهر أو العنق أو الفك السفلي أو تحت الشرسوف. وعادة لا يكون عدم الارتياح تحت الشرسوف أو فوق الفك السفلي ناجماً عن خناق صدري. يحدث الخناق في سياق التضيق الإكليلي المحدد للجريان واستجابة لزيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين الناجم عن الشدة الفيزيائية أو العاطفية. كذلك يصاب بعض المرضى بالخناق نتيجة التعرض للهواء البارد أو وجبة كبيرة. وقد يترافق عدم الارتياح مع زلة تنفسية، زيادة تعرق، غثيان، خفقان. ويمكن أن يقوم معظم المرضى بتمييز مستوى الجهد الذي يسبب حدوث عدم الارتياح، مثل صعود السلالم أو الأدراج أو تسلق منحدر صاعد. ومثل هذا الخناق المرتبط بالجهد يمكن أن يحدث بشكل تدريجي ويستمر لأقل من 15 دقيقة، ويزول بسرعة بالراحة أو بعد إعطاء النتروغليسيرين تحت اللسان.

يمكن أن يكون الفحص السريري لمريض مصاب بالخناق طبيعياً بشكل كامل بين نوب الخناق وأثنائها. لكن رغم ذلك، قد نجد علامات الداء القلبي الوعائي. وتتضمن، اضطرابات في النبض، أصوات حفيف شريانية، علامات جلدية للداء الوعائي المحيطي، ودلائل زيادة الضغط الوريدي (أصوات طقطقة رئوية، ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي، الوذمة). وخلال نوبة خناقية، غالباً ما يصاب المرضى بارتفاع ضغط وتسرع قلبي. قد نسمع S4 عابر نتيجة للانخفاض في المطاوعة البطينية المحرض بنقص التروية. وقد نجد علامات عابرة لسوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية (مثلاً S3 احتقان رئوي) عند وجود منطقة كبيرة من العضلة القلبية مصابة بعملية نقص التروية. وأحياناً يمكن أن نسمع نفخات قمية خلال نوبة خناقية وغالباً ما ينجم عن سوء وظيفة العضلة الحليمية بنقص التروية والتي تؤدي لحدوث قصور تاجي.

الجدول 9-2: الخناق الصدري

| النمط | الشكل | ECG | الشذوذ الإكليلي المعتاد | المعالجة الطبية |
|---|---|---|---|---|
| مستقر | نمط غير متبدل مزمن من الحدوث والتراجع يتحرض بالفعالية الجهدية أو الشدة العاطفية، يستمر 5-10 د، يزول بالراحة أو النتروغليسيرين تحت اللسان | عادة ما تكون طبيعية أو تحدث تبدلات ST-T غير نوعية، أو علامات احتشاء عضلة قلبية سابق انخفاض الشدفة ST أو انقلاب الموجة T | < 70 ٪ من التضيق الناجم عن لويحة تصلب عصيدي في واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية الرئيسية | الأسبرين النتروغليسيرين تحت اللسان الأدوية المضادة لنقص التروية* |
| غير مستقر | زيادة حديثة في شدة أو تكرر الخناق، خاصة مع ألم الراحة، خناق حديث البدء إذا كان عند مستوى منخفض من الفعالية، خناق بعد احتشاء عضلة قلبية قد يستمر فترة أطول ويخف بتناول النتروغليسيرين تحت اللسان | كما في الخناق المستقر، رغم أن التبدلات خلال عدم الارتياح قد تكون أكثر وضوحاً أحياناً، نجد ارتفاع الشدفة ST خلال عدم الارتياح | انفصال لويحة مع مساهمة الصفيحات والخثارة الليفية في التضيق | الأسبرين، الهيبارين (aPPT يساوي 1.5-2 الطبيعي) الأدوية المضادة لنقص التروية مثبطات الغليكوبروتينIIb/IIIa |
| برينزميتال أو الخناق المتغير | ألم غير متوقع نموذجي على الراحة، خاصة في ساعات النهار الأولى | ارتفاع عابر في الشدفة ST خلال الألم (قد نجد أيضاً انخفاض الشدفة ST و/أو انقلاب الموجةT) | تشنج شريان إكليلي عند منطقة آفة مثبتة لكنها غير مضيقة، وقد يحدث أيضاً في وعاء طبيعي كما يظهر في التصوير الوعائي | حاصرات أقنية الكالسيوم النترات الأسبرين |

* النترات طويلة امد التأثير، حاصرات بيتا الأدرينرجية، حاصرات اقنية الكالسيوم - راجع النص

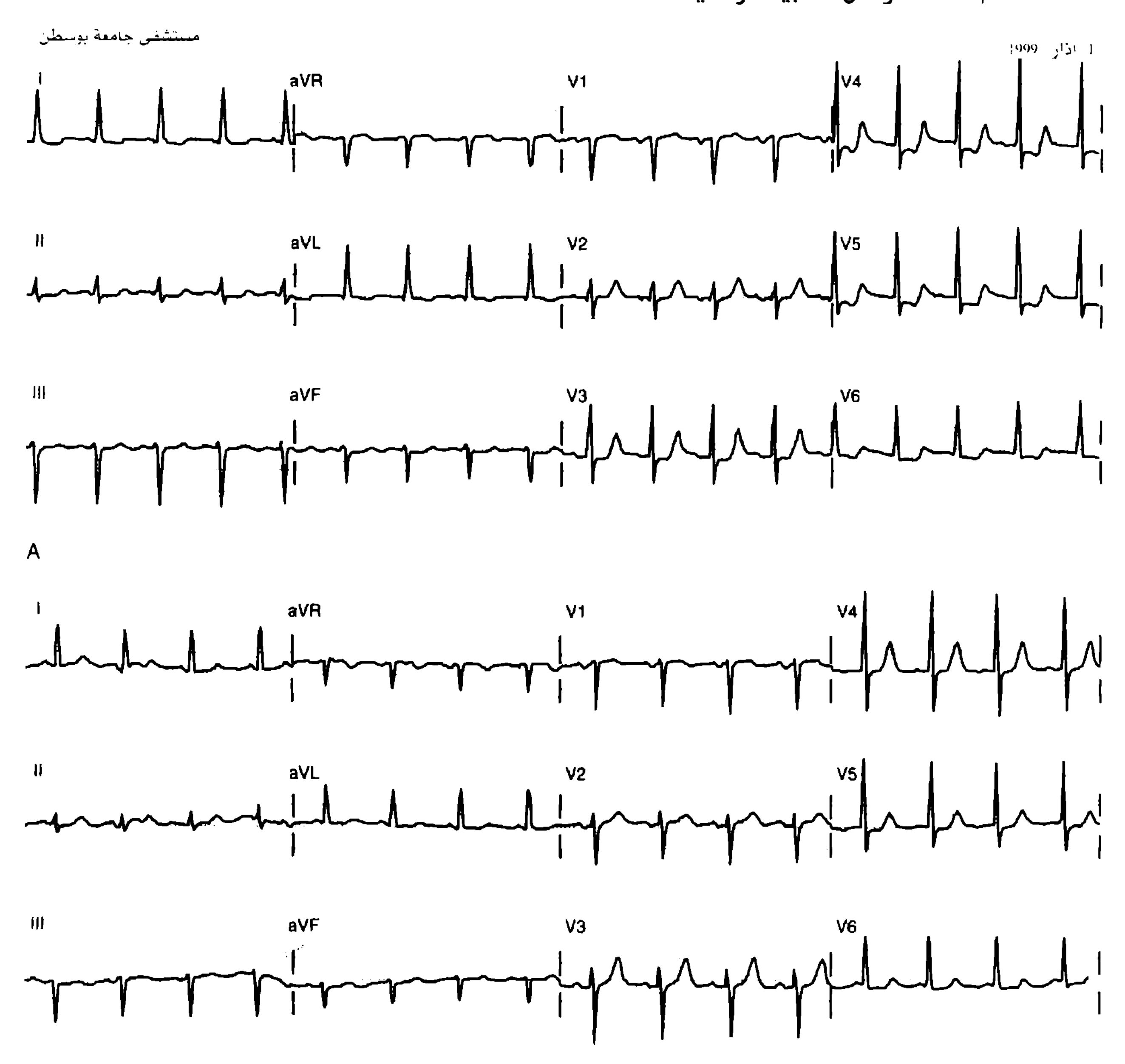
aPPT = زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل.

قد يكون الـ ECG في مرضى الخناق طبيعياً بين النوب أو قد يعكس تبدلات غير نوعية في الموجة ST-T أو دلائل على داء قلبي مستبطن (مثلاً ضخامة بطين أيسر، احتشاء سابق). وخلال نوبة خناقية، يظهر الـECG بشكل كلاسيكي انخفاض الشدفة ST (الشكل 9-2). وقد يتطور أيضاً انقلاب الموجة T خلال النوبة الخناقية. ولدى المرضى الذين تنقلب الموجات T لديهم في الـ ECG خلال الراحة، يمكن أن تعود هذه الموجات إلى طبيعتها خلال النوبة الخناقية (تعديل الموجات T إلى الطبيعي بشكل كاذب pseudonormalized T waves). وفي حالات نادرة، قد نلاحظ ارتفاعاً موقتاً عابراً في الشدفة ST، ويحدث ذلك بشكل مميز في خناق التشنج الوعائي (انظر لاحقاً). عادة ما تعود التبدلات في الشدفة ST والموجة T إلى الطبيعي بعد زوال نقص التروية. ويشير استمرار وجود هذه التبدلات إلى سوء الإنذار.

يعتبر الخناق مستقراً عندما يكون موجوداً بشكل عدم ارتياح مزمن يرافق مقداراً متوقعاً من الجهد. ويعتبر غير مستقر عندما يكون هنالك تبدل واضح في تواتر أو شدة أو أمد النوبات، أو عندما يحدث على مستويات من الجهد أخفض من المتوقع. يمكن تصنيف الخناق غير المستقر على أساس شدته والظروف السريرية التي يحدث خلالها. ويشير الصنف I إلى خناق حديث البدء أو شديد أو متسارع دون حدوث نوبات خناقية على الراحة. في حين يشير الصنف II والصنف III إلى خناق على الراحة يحدث خلال الشهر السابق أو الـ84 ساعة السابقة. بالترتيب. وهنالك تصنيف فرعي إضافي يقسم الخناق غير المستقر إلى نمط يحدث نتيجة لسبب ثانوي مثل فقر الدم أو هبوط الضغط (الصنف الفرعي A)، ونمط يحدث بغياب أسباب ثانوية (الصنف الفرعيB)، ونمط يحدث خلال أسبوعين من احتشاء عضلة قلبية مثبت (الصنف الفرعي C). وتزداد لدى مرضى الخناق غير المستقر خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت، وكثيراً ما يكونون بحاجة للقبول في المشفى والمعالجة الطبية المركزة وقد يتم تقييمهم للخضوع لإجراءات إعادة التوعية.

## تقييم مريض الخناق الصدري:

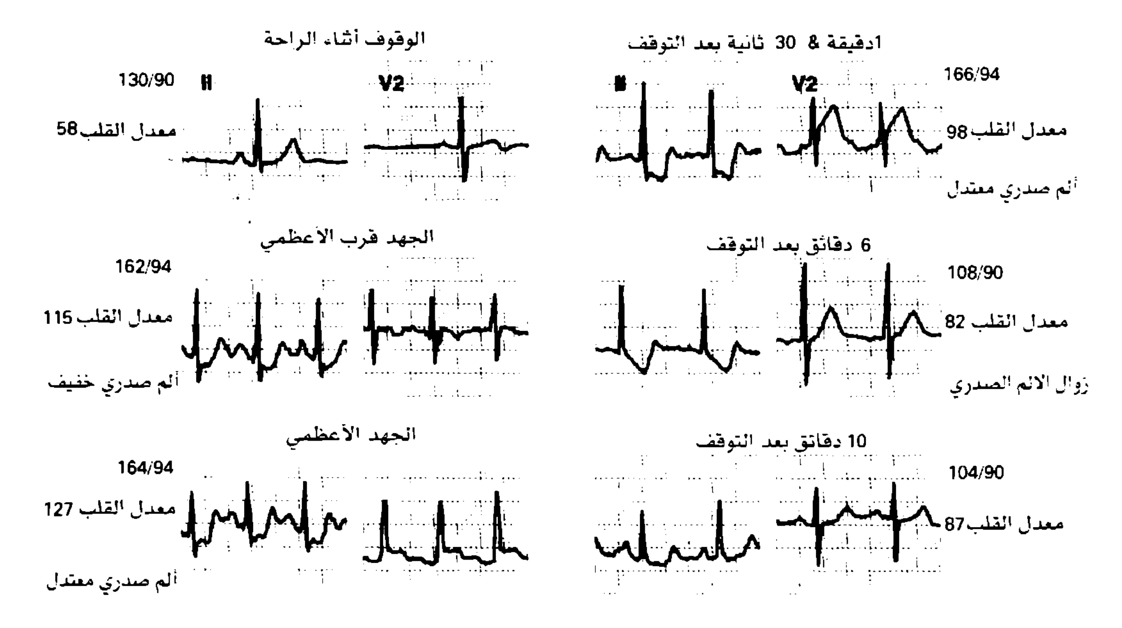
عندما يراجع المريض بالأعراض الكلاسيكية المذكورة سابقاً، يكون التشخيص واضحاً وسهلاً. لكن لسوء الحظ،لا يتظاهر جميع المرضى بأعراض نموذجية بل قد يظهرون زلة تنفسية معزولة على الجهد أو ألم صدري غير نموذجي أو قد لا يظهرون أية أعراض على الإطلاق خلال النوبة الخناقية (الخناق الصامت). إن الألم الذي يكون حاداً أو طاعناً أو سريع الزوال أو يتسارع بالتنفس أو تحريك الطرفين العلويين ليس خناقاً في العادة. وقد تمت مراجعة التشخيص التفريقي للألم




**الشكل 9-2:** تخطيط القلب الكهربائي المأخوذ أثناء النوبة الخناقية (A) وبعد إعطاء النتروغليسيرين تحت اللسان وزوال الخناق لاحقاً (B). لقد كان هنالك لدى هذا المريض أثناء الخناق انخفاض عابر في الشدفة ST مع شذوذات في الموجة T.

الصدري في الفصل 4. إن ملاحظة وجود أو غياب عوامل الخطورة القلبية يعتبر أمراً هاماً لكنه لا يميز أو يستبعد تشخيص الخناق.

عند المرضى الذين لا تكون سببية الألم الصدري واضحة لديهم، يمكن أن يكون اختبار الجهد الدوائي أو الرياضي مفيداً في توضيح التشخيص عبر إحداثه للأعراض وإظهار دليل ملموس على نقص التروية. وقد يفيد اختبار الجهد أيضاً لدى مرضى الخناق المستقر المزمن من أجل تحديد السعة الجهدية (مقدار الجهد الممكن تحمله) وتوثيق فعالية الأدوية ومطابقة الخطورة (تمييز المرضى ذوي الخطورة العالية الذين يحتاجون إلى معالجة أكثر هجومية) (الشكل 9-3). لا يعتبر مرضى الخناق القلبي غير المستقر مرشحين مناسبين لاختبار الجهد ما لم تستقر أعراضهم. وعند المرضى القادرين على الحركة، يعتبر اختبار الجهد الروتيني بالبساط المتحرك مناسباً ويعطي المزيد من المعلومات الفيزيولوجية أكثر مما يعطيه اختبار الجهد الدوائي (راجع الفصل 5). أما المرضى غير القادرين على الحركة أو المرضى ذوي سعة جهدية محدودة، يمكن لاختبار الجهد الدوائي لديهم باستخدام الدوبوتامين أو الديبيريدامول أو الأدينوزين أن يعطي




**الشكل 9-3**: اختبار الجهد بالبساط المتحرك يظهر استجابة تخطيطية مميزة لنقص التروية. يبدو الـ ECG على الراحة طبيعياً. وقد تم إيقاف الاختبار عند حدوث خناق بعد حمل جهدي منخفض نسبياً، ترافق مع انخفاض الشدفة ST في الاتجاه II وارتفاع الشدفة ST في الاتجاه V2. وقد زادت شدة هذه التبدلات خلال الإيقاف وتراجعت بعد إعطاء النتروغليسيرين تحت اللسان. وتظهر الاتجاهات II وV2 فقط. إلا أن تبدلات نقص التروية شوهدت في 10-12 اتجاه مسجل. وقد تم توثيق وجود داء تصلبي عصيدي شديد في الشرايين الإكليلية الثلاثة لاحقاً بالقثطرة القلبية.

معلومات تشخيصية مشابهة لكنه لا يستطيع تقديم معلومات حول السعة الجهدية أو الاستجابة الهيموديناميكية للجهد.

لدى مريض ذو تخطيط ECG طبيعي أثناء الراحة، يعتبر اختبار الجهد الروتيني مع مراقبة الـ ECG كافياً عادة. لكن، عند المرضى ذوي التبدلات عن الخط القاعدي على الـ ECGs لديهم (شذوذات ST غير نوعية، ضخامة بطين أيسر، حصار فرع حزمة أيسر) والمرضى الذين يتناولون الديجوكسين، تكون نوعية تبدلات الموجة ST-T المحرضة بالجهد منخفضة. لدى هؤلاء المرضى، يؤدي تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير السينمائي النووي إلى تحسين كل من نوعية وحساسية اختبار الجهد، رغم الزيادة الكبيرة بالتكلفة. إن تبدلات الـ ECG المحرضة بالجهد لدى النساء تكون أقل نوعية منها لدى الرجال، لذلك، يفضل العديد من الأطباء إجراء اختبار الجهد مع التصوير لدى جميع النساء.

يمكن استخدام الـ CT عالي السرعة أو ذو المدفع الالكتروني في كشف الـ CAD. حيث أن غياب التكلسات على الـ CT يرتبط بشكل كبير مع غياب تصلب عصيدي إكليلي واحد، في حين أن وجود تكلس إكليلي يعتبر مشخصاً للتصلب العصيدي الإكليلي. إلا أن امتداد الإصابة لا يمكن تقييمه بهذا الاختبار. كذلك، لم يتم حتى الآن تقييم الأهمية الإنذارية للتكلس الإكليلي على الـ CT.

إن المشعرين الأكثر أهمية في تحديد البقيا لدى مرضى الـ CAD المزمن هما وظيفة البطين الأيسر وامتداد النسيج العضلي القلبي ذو الخطورة العالية. حيث أن وجود سوء وظيفة بطين أيسر (و الذي يظهر إما بوجود قصور قلبي احتقاني على الفحص السريري أو انخفاض الجزء المقذوف على تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو تصوير القلب بالنظائر المشعة أو تصوير البطين بالمادة المشعة) يشير عادة إلى سوء الإنذار. بالإضافة إلى ذلك، كلما زادت درجة سوء الوظيفة، كلما زاد سوء الإنذار. ويمكن إظهار وجود منطقة كبيرة من النسيج العضلي القلبي المهدد بالخطر عبر تمييز شذوذ كبير أو عدة شذوذات محرضة بالجهد على تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير النووي. تعتبر تبدلات الـ ECG المحرضة بالجهد نوعية لتمييز وجود نسيج عضلي قلبي ناقص التروية لكنها ليست دقيقة جداً في تحديد موضعه أو امتداده. وبالرغم من ذلك، تم تمييز مشعرات لسوء الإنذار على اختبار الجهد، وتتضمن هذه المشعرات حدوث تبدلات تخطيطية بنقص التروية (انخفاض الشدفة ST) باكراً في اختبار الجهد، وحدوثها في اتجاهات تخطيطية متعددة، واستمرارها لعدة دقائق بعد إنهاء الجهد، بالإضافة إلى انخفاض مرافق في الضغط الدموي.

تسمح القثطرة القلبية مع تصوير الشرايين الإكليلية بتقييم بصري لشدة وامتداد الداء الإكليلي، وهي عوامل ترتبط مباشرة بالإنذار. ويمكن تفسير المعلومات التشريحية التي يتم الحصول عليها هنا في ضوء المعلومات الوظيفية (اختبار الجهد) لأن الشدة التشريحية لتضيق إكليلي ما لا ترتبط بالضرورة مع الأهمية الفيزيولوجية للآفة. يجرى تصوير الشرايين الإكليلية مع خطورة صغيرة، لكنها ليست مهملة، ويعتبر اختباراً مكلفاً. لكن دراسة مقارنة التكلفة مع الفائدة لاختبار القثطرة القلبية تصب في مصلحة القثطرة في العديد من مرضى الخناق (الجدول 9-3). سواءً كاختبار تشخيصي عندما لا يكون التشخيص ممكناً باختبارات غير جارحة أو من أجل تمييز التشريح الإكليلي لدى الذين تؤدي عمليات إعادة التوعية لديهم إلى تحسين الإنذار أكثر من المعالجة الطبية لوحدها. ويشمل ذلك المرضى الذين تكون أعراضهم معندة على الأدوية، والمرضى الذين تكون المعالجة الدوائية لديهم محدودة بسبب تأثيرات جانبية غير محتملة، والمرضى ذوي مشعرات الإنذار السيئة بالمظاهر السريرية أو بالاختبارات غير الجارحة

**الجدول 9-3: استطبابات تصوير الأوعية الإكليلية لدى مرضى الخناق الصدري المستقر**

- خناق غير محتمل رغم المعالجة الدوائية (تحضيراً لإعادة التوعية)
- نتائج عالية الخطورة باختبارات غير جارحة
- الخناق في سياق ضعف وظيفة البطين الأيسر
- كاختبار تشخيصي لدى مرضى تكون الاختبارات غير الجارحة لديهم غير ممكنة أو غير مشخصة.

ويعتبر المرضى المصابين بخناق مستقر مزمن الذين يخضعون للقثطرة القلبية أكثر احتمالاً لإظهار داء منتشر لديهم من المرضى الذين يراجعون للمرة الأولى بخناق غير مستقر أو AMI، والذين يكون أكثر احتمالاً لإظهار CAD أحادي الوعاء.

## التدبير الدوائي للخناق المستقر:

تتضمن مقاربة تدبير الخناق كلاً من تعديل عوامل الخطورة وتبديل نمط الحياة والمعالجة الدوائية وإعادة التوعية. بالإضافة إلى ذلك، هنالك آفات مرضية مرافقة أخرى يمكن أن تؤهب للخناق يجب السيطرة عليها (فقر الدم، قصور القلب الاحتقاني، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، فرط النشاط الدرقي). وتعتبر السيطرة على ارتفاع الضغط والداء السكري وفرط شحوم الدم مع إيقاف التدخين ذات أهمية قصوى في السيطرة على تطور الإصابة لدى مرضى التصلب العصيدي الإكليلي، وقد تم وضع بعض المعايير الأساسية في التخفيض الهجومي لعامل الخطورة (الجدول 9-4). لدى المرضى البدينين، قد يكون تحقيق الوزن المثالي للجسم مفيداً في السيطرة على ارتفاع الضغط والداء السكري وفرط شحوم الدم وقد يرفع عتبة بدء الخناق. ويجب نصح المرضى حول تبديل العادات الغذائية، وقد يكون التقييم من قبل أخصائي تغذية أمراً مفيداً. غالباً ما يكون الجهد محدوداً بوجود الخناق، لكن يجب التشجيع على الفعالية المنتظمة بمستوى يمكن تحمله من أجل الحفاظ على حالة فيزيائية جيدة. وتعتبر التمارين متساوية القياس مثل رفع الأثقال والفعاليات ذات الشدة العالية غير منصوح بها (خاصة أثناء البرد، مثل التزلج أو تجريف الثلج)، إلا أن العديد من مرضى الخناق المستقر يمكن أن يجروا فعاليات عنيفة، بما فيه الجهد الفيزيائي المعتدل أثناء العمل. تشير المعلومات الحديثة المتوافرة إلى أن المعالجة المعيضة بالأستروجينلا تنقص من خطورة حدوث الحوادث القلبية الوعائية لدى النسوة بعد سن اليأس المصابات بالـ CAD (رغم أن الدراسات الأولية اعتبرتها مفضلة). وبالتالي لا يجب وصفها كمعالجة وقائية أولية أو ثانوية لل CAD.

كما ذكرنا سابقاً، تتشكل الفيزيولوجية الإمراضية للخناق من عدم توافق الحاجة مع المتوفر. لذلك تهدف معالجة الخناق نحو تخفيف عدم التوافق ذاك إما بتعزيز الجريان الدموي الإكليلي (المصدر المتوفر) أو بإنقاص استهلاك العضلة القلبية للأكسجين (الحاجة). يمكن تحسين الجريان الدموي الإكليلي بواسطة العديد من عمليات إعادة التوعية (انظر لاحقاً). يتم توجيه المعالجة الدوائية نحو السيطرة على المحددات الرئيسية لاستهلاك العضلة القلبية للأكسجين (أي معدل القلب وتوتر الجدار). إن جميع المرضى المعروف أو المشكوك بإصابتهم بالـ CAD

**الجدول 9-4: أهداف تعديل عوامل الخطورة**

| عامل الخطورة | الهدف |
|---|---|
| اضطراب شحوم الدم | |
| زيادة LDL | |
| لدى مرضى مصابين بالـCAD أو مساويات الـCAD | LDL > 100 ملغ/دل |
| دون CAD، مع CRF أكثر أو يساوي 2 | LDL > 130 ملغ/دل |
| دون CAD، مع CRF أقل من2 | LDL > 160 ملغ/دل |
| زيادة شحوم الدم | شحوم ثلاثية > 200 ملغ/دل |
| انخفاض HDL | HDL > 40 ملغ/دل |
| ارتفاع الضغط الشرياني | ضغط الدم الانقباضي > 135 ملمز<br>ضغط الدم الانبساطي > 85 ملمز |
| التدخين | إيقاف تام |
| البدانة | > 120 ٪ من الوزن المثالي للجسم حسب الطول |
| نمط الحياة الهادئة | 30-60 دقيقة من الفعالية متوسطة الشدة (مثلاً المشي وركوب الدراجة) 3-5 مرات أسبوعياً |

CAD= الداء الشرياني الإكليلي، مساويات CAD=داء شرياني إكليلي أو سباتي أو محيطي، أو داء سكري، CRF= عامل خطورة قلبية، HDL= البروتين الشحمي عالي الكثافة، LDL= البروتين الشحمي منخفض الكثافة.

يجب وضعهم على معالجة مضادة للصفيحات (الأسبرين 81-325 ملغ يومياً، الكلوبيدوغريل 75ملغ يومياً لدى المرضى ذوي الحساسية للأسبرين) ما لم يكن هنالك مضاد استطباب لذلك. وبسبب قدرة هذه العوامل على كبت الاستجابة الخثارية المعتمدة على الصفيحات التالية لتمزق لويحة تصلب عصيدي، لذلك تؤدي إلى إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية ومعدلات الوفاة لدى مرضى الخناق أو ما قبل الاحتشاء القلبي. ويمكن أيضاً أن تنقص من خطورة الاحتشاء القلبي لدى المرضى غير المصابين بالـCAD لكنهم يملكون عوامل خطورة هامة.

من ضمن الخيارات العلاجية الدوائية للسيطرة على أعراض المرضى المصابين بالخناق المستقر المزمن، يكثر استخدام النترات وحاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم (الجدول 9-5). وبعكس الأسبرين والمعالجة الخافضة للشحوم، لم يظهر أي من هذه العوامل فعالية في خفض معدل الوفيات لدى هؤلاء المرضى. رغم أنهم يملكون تأثيراً فعالاً متماثلاً في السيطرة على الأعراض. إن اختيار عامل معين يجب أن يكون أمراً فردياً. ويجب أخذ بعض العوامل بعين الاعتبار أثناء ذلك، مثل وظيفة البطين الأيسر وارتفاع الضغط والداء الرئوي المتزامن. وعندما يفشل عامل مفرد منها في السيطرة على الخناق، تعتبر المعالجة المتشاركة مفيدة عادة. وعند اللجوء إلى التشارك، يجب تأمين مراقبة دقيقة لعلامات هبوط التوتر الانتصابي أو الحصار القلبي المتطور، خاصة عند مشاركة حاصرات بيتا مع حاصرات أقنية الكالسيوم. ولدى المرضى ذوي الأعراض المعندة بالرغم من المعالجة الدوائية الهجومية، يستطب إجراء القثطرة القلبية.

الجدول 9-5: أدوية الخناق الصدري

| الصنف الدوائي | أمثلة | التأثير الفيزيولوجي المضاد للخناق | التأثيرات الجانبية | ملاحظات |
|---|---|---|---|---|
| النترات العضوية | متوفرة للإعطاء تحت اللسان، وموضعياً ووريدياً وفموياً | خفض الحمل القبلي > الحمل البعدي توسع وعائي إكليلي | الصداع، التوهج، الركودة الانتصابية | يتطور التحمل لها مع الاستعمال المستمر |
| حاصرات بيتا الأدرينرجية | الميتوبرولول، الأتينالول، البروبرانولول، النادولول | خفض معدل القلب خفض الضغط الدموي خفض التقلصية | بطء قلبي، هبوط ضغط، تشنج قصبي، اكتئاب | قد تزيد من سوء قصور القلب وسوء النقل AV يجب تجنبها في خناق التشنج الوعائي |
| حاصرات أقنية الكالسيوم | | | | |
| الفينيل آلكالامين | الفيراباميل | كلاً الصنفين يحدث: خفض معدل القلب خفض الضغط الدموي خفض التقلصية التوسع الوعائي الإكليلي | بطء قلبي، هبوط ضغط، إمساك مع الفيراباميل | قد تزيد من سوء قصور القلب وسوء النقل AV |
| البنزوتيازيبينات | الديليتيازيم | | | |
| الديهيدروبيريدينات | النيفيديبين، الأملوديبين | هبوط الضغط الدموي التوسع الوعائي الإكليلي | هبوط ضغط، تسرع قلبي انعكاسي | الصيغ قصيرة التأثير يمكن أن تزيد من شدة الخفاق |

AV= اذيني بطيني

لقد تم تمييز فعالية النترات العضوية في السيطرة على الخناق منذ أكثر من قرن. وتبقى هذه الأدوية هي المعالجة المضادة للخناق الأكثر استخداماً لدى مرضى الخناق المزمن. يتم تواسط تأثير النترات عبر استرخاء العضلية الملساء الوعائية. يؤدي توسع الشرينات إلى هبوط في المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي تناقص الحمل البعدي. وهنالك تأثير أكثر عمقاً على الجهاز الوريدي. حيث يؤدي التوسع الوريدي إلى تجمع دموي وريدي وتناقص العود الوريدي وبالتالي تناقص الحمل القبلي. تؤدي هذه التأثيرات إلى تناقص مميز في استهلاك العضلة القلبية للأكسجين. وبالتالي تخفف من الخناق. كذلك تملك النترات تأثيراً موسعاً على الشرايين الإكليلية حوالي القلب، الأمر الذي يؤدي إلى تزايد الجريان الدموي الإكليلي. إلا أن هذا التأثير يكون بحده الأدنى في الشرايين الإكليلية ذات الإصابة البالغة. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي النترات إلى زيادة الدوران الدموي عبر الأوعية التفاغرية. وتكون معظم التأثيرات الجانبية للنترات نتيجة للاسترخاء الوعائي وتتضمن الصداع والركودة الانتصابية. هنالك العديد من صيغ الإعطاء المتوافرة وتفيد في الحالات الخاصة. حيث أن أقراص النترات تحت اللسان تعتبر مؤثرة في المعالجة الحادة للنوب الخناقية وكمعالجة وقائية قبل أي جهد يتوقع أن يحرض الخناق. في حين أن المستحضرات الموضعية والفموية تفيد في التدبير المزمن للخناق المستقر، وتستخدم النترات الوريدية في الخناق غير المستقر وAMI. يؤدي الاستخدام المزمن للنترات إلى حدوث تحمل. وهو تأثير يمكن خفضه إلى الحد الأدنى عبر السماح بفترة يومية خالية من النترات (إزالة مستحضرات النترات الموضعية خلال ساعات النوم أو وصف النترات الفموية بحيث لا تشمل جرعتها على مدار الساعة). يتم أخذ النتروغليسرين تحت اللسان في النوب الخناقية الحادة كل 5 دقائق حتى زوال الأعراض أو حتى إعطاء القرص الثالث. إن النوب الخناقية التي تستمر بعد المعالجة بثلاث أقراص من النتروغليسيرين تحت اللسان تستدعي عادة اللجوء إلى التقييم الطبي.

تشكل الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينرجية مثبطات تنافسية للكاتيكول أمينات على مستقبلات بيتا، وتؤدي إلى إنقاص استهلاك العضلة القلبية للأكسجين عبر إنقاص معدل القلب والضغط الدموي والتقلصية. وتعتبر هذه العناصر فعالة في السيطرة على أعراض الخناق (خاصة الأعراض المحرضة بالجهد) وإنقاص الوفيات ونسبة عودة الاحتشاء بعد احتشاء العضلة القلبية. وقد تمت الموافقة على أربع حاصرات بيتا للاستخدام في معالجة الخناق (الميتوبرولول، الأتينالول، البروبرانولول، النادولول) وهي تختلف في قابلية انحلالها بالدسم ومدة تأثيرها وانتقائيتها للمستقبلات بيتا. تكون مستقبلات بيتا-1 مسيطرة في القلب، حيث تتوسط زيادة معدل القلب وتقلصيته والنقل الأذيني البطيني AV. في حين أن مستقبلات بيتا-2 تتوسط التوسع القصبي والتوسع الوعائي. يؤدي حصر مستقبلات بيتا-1 إلى العديد من التأثيرات القلبية المفيدة، في حين أن حصر المستقبلات بيتا-2 قد يسبب تشنجاً قصبياً ويزيد من التقبض الوعائي المحيطي. تعتبر الأتينالول والميتوبرولول حاصرات انتقائية للمستقبلات بيتا-1 بجرعات منخفضة، لكن بالجرعات المتوسطة أو العالية الأكثر استخداماً من الناحية السريرية، تفقد جميع حاصرات بيتا انتقائيتها. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً كلاً من بطء القلب وهبوط الضغط والتشنج القصبي والتعب وسوء الوظيفة الجنسية. تقوم العناصر المحبة للدسم (البروبرانولول والميتوبرولول) بعبور الحاجز الدموي الدماغي وقد تنتج تأثيرات عصبية مركزية (الوسن، الاكتئاب، الكوابيس الليلية). ويمكن لحاصرات بيتا أن تسرع حدوث قصور القلب الاحتقاني لدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية، لذلك يجب البدء بها وزيادتها بحذر ودقة لدى هذه الزمرة من المرضى. كذلك يمكن أن تؤدي إلى زيادة سوء شذوذات الجهاز الناقل المستبطنة ويجب استخدامها بحذر في هذا السياق. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدي هذه العناصر إلى ارتفاع خفيف في الشحوم الثلاثية مع انخفاض بسيط في الكولسترول HDL.

تلعب شوارد الكالسيوم دوراً هاماً في تقلص العضلية القلبية والعضلات الملس الوعائية، بالإضافة إلى دورها في إنتاج كمون العمل القلبي. ويؤدي حصر هذه التأثيرات بمعاكسات الكالسيوم إلى التقليل من معدل القلب وخفض التقلصية مع حدوث توسع وعائي محيطي، وكل ذلك يؤدي إلى إنقاص حاجة العضلة القلبية للأكسجين. بالإضافة إلى ذلك، يحدث توسع وعائي إكليلي، يؤدي إلى زيادة الجريان الدموي الإكليلي، خاصة في حالة وجود تشنج إكليلي. هنالك ثلاث أصناف رئيسية لمعاكسات الكالسيوم. تمتلك الديهيدروبيريدينات (مثل النيفيديبين) خواص موسعة وعائية مسيطرة دون تأثير مخفض لمعدل القلب أو التقلصية أو النقل AV. في الواقع، يمكن للتوسع الوعائي الواضح أن يؤدي إلى تسرع قلبي انعكاسي، وهو تأثير يقلل من استخدام مستحضرات النيفيديبين قصيرة الأمد في معالجة CAD. وتملك المستحضرات طويلة الأمد للنيفيديبين ومستحضرات الديهيدروبيريدينات الأحدث (الجيل الثاني)، مثل الأملوديبين، مشكلة أقل في هذا المجال. تؤدي مركبات الفينيل ألكالامين (مثل الفيراباميل) إلى خفض معدل القلب وإبطاء النقل الـ AV، وضعف التقلصية، وتملك تأثيراً أقل على المقاومة الوعائية المحيطية من مستحضرات الديهيدروبيريدينات. وقد تسبب مشكلة لدى مرضى ضعف الوظيفة الانقباضية أو آفة مستبطنة في الجهاز الناقل القلبي. تتظاهر مستحضرات البينزوتيازيبينات (مثل الديليتيازيم) بتأثير موسع وعائي أقل من الديهيدروبيريدينات وتأثير خافض للوظيفة القلبية أقل من مركبات الفينيل ألكالامين. لذلك يجب أن يكون استعمال هذا العنصر الخاص مقتصراً على مريض معين.

## إعادة التوعية لدى مرضى الخناق:

تلعب إجراءات إعادة التوعية دوراً علاجياً هاماً لدى المرضى الذين لا تكون المعالجة الدوائية لديهم فعالة في السيطرة على أعراض الخناق ولدى المرضى ذوي مشعرات الخطورة العالية سريرياً (الخناق غير المستقر، الخناق المترافق مع قصور قلبي، السعة الجهدية المنخفضة) أو باختبارات غير جارحة (سوء وظيفة البطين الأيسر أو نتائج اختبار جهد عالية الخطورة). ويوجد حالياً العديد من وسائل إعادة التوعية في الشرايين الإكليلية المريضة، وتتضمن إعادة التوعية جراحياً (جراحة طعم المجازة الشريانية الإكليلية coronary artery bypass graft surgery [CABG]) وتقنيات القثطرة عبر الجلد (تصنيع وعائي إكليلي عبر اللمعة عبر الجلد percutaneous transluminal coronary angioplasty [ PTCA ] والتقنيات التداخلية المرتبطة بها). ويعتبر انتقاء المريض المناسب للعملية المناسبة أمراً حيوياً.

مع التطورات التقنية وزيادة خبرة القائم بالعملية، يمكن لتقنيات إعادة التوعية عبر الجلد حالياً أن تصل إلى معدلات نجاح مرتفعة مع خطورة منخفضة نسبياً. يجرى حالياً أكثر من 400000 عملية إعادة توعية عبر الجلد كل سنة في الولايات المتحدة لوحدها. تتضمن PTCA إمرار بالون قابل للنفخ بالطريق الراجع عبر الشريان الفخذي إلى الأبهر ليصل إلى الشريان الإكليلي المصاب. ثم يتم وضع البالون عبر منطقة التضيق ونفخه تحت الضغط. يؤدي ذلك إلى تكسر لويحة التصلب العصيدي وتمزيق الطبقة الداخلية للوعاء. ويمكن توسيع لمعة الوعاء بنجاح في أكثر من 90٪ من الحالات. وبسبب الرض الموضعي للوعاء، قد يحدث تسلخ شرياني إكليلي ناجم عن عملية تصنيع الوعاء. وتختلط العملية أيضاً بتشكل خثار في حوالي 2-8٪ من الحالات.

ويمكن لهذا الاختلاط أن يكون كارثياً، ويؤدي إلى AMI ويحتاج إلى CABG إسعافي في حوالي 4 ٪ و3 ٪ من المرضى بالترتيب. بالإضافة إلى ذلك، يشير إعادة تصوير الأوعية إلى عودة تضيق الآفة في حوالي 40-50٪ من المرضى خلال 6 شهور من العملية. لكن الاختلاطات السريرية الناجمة عن ذلك (نقص التروية الناكس) تحدث لدى أقل من ثلث هؤلاء المرضى. وتشكل عودة التضيق عملية معقدة تشمل الارتداد المرن للشريان وإعادة التشكل الوعائي وفرط تنسج الطبقة الداخلية للوعاء، ولا يمكن منعه بالمعالجة الدوائية باستخدام مضادات الصفيحات أو مضادات التخثر أو الأدوية المضادة للخناق.

لقد شكل تطور الستنتات الإكليلية ثورة في مجال علم القلبية التداخلي. يشكل الستنت stent رقعة معدنية يتم تركيبها على قمة بالون تصنيع وعائي وتوضع في موضع الآفة عند نفخ البالون. يبقى الستنت منزرعاً ضمن جدار الشريان ويؤدي إلى إحداث لمعة وعائية أكبر مما يمكن الحصول عليه بالتوسيع بالبالون (راجع الشكل 9-1 B). يمكن استخدام الستنتات لمعالجة حالات التسلخ المحدثة أثناء التوسيع، وتؤدي إلى خفض الحاجة إلى إجراء CABG إسعافي (<1٪). تؤدي الستنتات إلى خفض واضح في معدل عودة التضيق إلى حوالي 20٪ ويمكن استخدامها لمعالجة داء التصلب العصيدي الحادث على طعوم المجازات. وعندما تحدث حالة عودة تضيق على ستنت، يؤدي تعريض منطقة إعادة التضيق إلى الأشعة بيتا داخل الدوران الإكليلي (معالجة التقصير brachytherapy) إلى منع عودة النكس بشكل كامل. بالإضافة إلى ذلك، تم تطوير ستنتات مغسولة بالأدوية يمكن تعريضها موضعياً لأدوية مثبطة للمناعة أو مضادة للتكاثر ( مثل التاكروليموس، والسيروليموس [ رابامايسين]، والباكليتاكسيل [ تاكسول])، وبالتالي تصبح فعالة جداً في منع إعادة التضيق. هنالك تقنيات تداخلية أخرى تشمل استئصال العصيدة التدويري والموجه، والمعالجة الإكليلية باللازر. وتلعب هذه الطرق دوراً لدى مرضى معينين مصابين بلويحات تصلبية عصيدية طويلة أو متكلسة أو لا مركزية، رغم أن تصنيع الأوعية بالبالون مع أو بدون ستنت يعطي نتائج مرضية لدى معظم المرضى.

لقد أجريت دراسات واسعة في عقد السبعينات من القرن الماضي أكدت فعالية جراحة الـ CABG في السيطرة على الأعراض الخناقية وكذلك في إنقاص الوفيات لدى بعض المرضى. تتضمن هذه الجراحة مفاغرة جزء من الوريد الصافن أو الشريان الكعبري إلى الأبهر الصاعد مع مفاغرة الجزء القاصي من الطعم الوعائي إلى الشريان الإكليلي المريض بعد منطقة التضيق. كذلك، يتم استخدام مفاغرة الجزء القاصي من الشرايين الثديية الباطنة إلى الشريان الإكليلي المصاب بشكل متكرر. تؤدي هذه العمليات إلى إنشاء مجازة تتجاوز الآفات التصلبية العصيدية السادة، بحيث تسمح للدم بالجريان بحرية إلى الشرايين الإكليلية القاصية. وتحدث الاستفادة الكبرى لدى المرضى ذوي الأعراض الكبرى والإصابة الإقفارية الواسعة والداء الإكليلي الأكثر شدة على التصوير الوعائي. ومقارنة مع المعالجة الدوائية، تؤدي الجراحة إلى إنقاص نسبة الوفيات لدى مرضى الـ CAD الأيسر الرئيسي ومرضى اضطراب الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والمرضى المصابين إما بـ CAD يصيب ثلاث أوعية أو بـ CAD يصيب وعاءين مع كون إحدى التضيقات يتوضع في الشريان الإكليلي النازل الأمامي الأيسر بقسمه الداني. يمكن لمعظم المراكز أن تجري CABG مع نسبة وفيات حوالي الجراحة تبلغ 1-2٪ ومعدل لحدوث الاحتشاء في الفترة حول الجراحة أقل من 3٪.

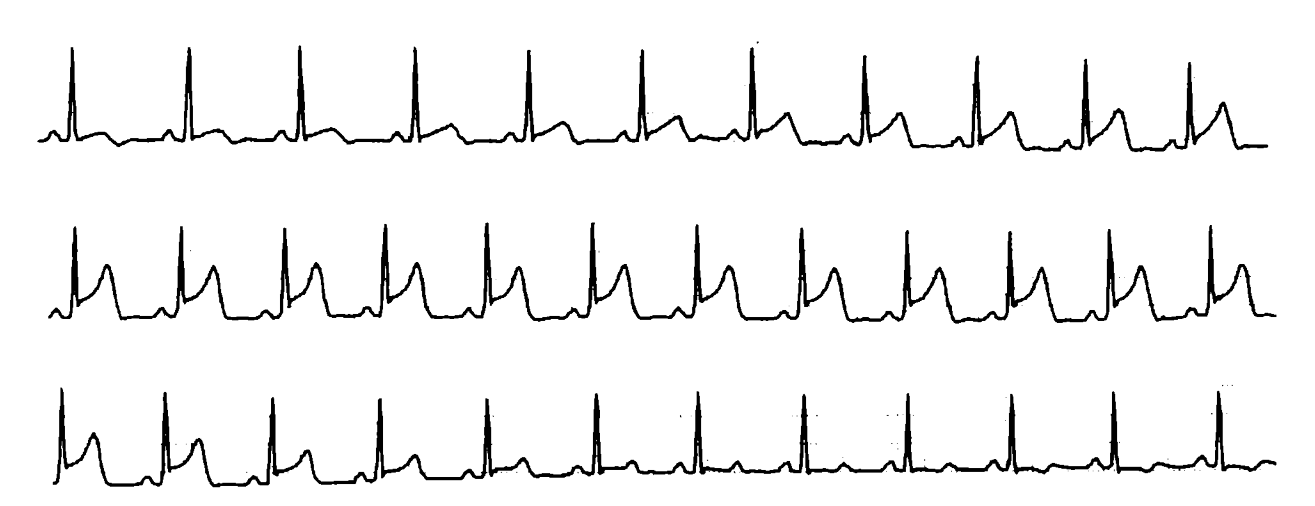
إن كلاً من تقنيات إعادة التوعية الجراحية وعبر الجلد تعتبر أفضل من المعالجة الدوائية في معالجة الأعراض الخناقية. وكما ذكرنا، يمكن للـ CABG أن يقلل من نسبة الوفيات في مجموعة من هؤلاء المرضى. هذا التأثير لم يكن واضحاً بنفس الشدة في التقنيات عبر الجلد. تتساوى فعالية كلا النمطين عند استخدامها في سياق الخناق المستقر المزمن أو الخناق غير المستقر، لكن خطورة واختلاطات كلا النمطين تكون أعلى نسبياً في الخناق غير المستقر. تشكل الجراحة تقنية جارحة أكثر وتملك معدل وفيات أعلى قليلاً في الفترة حوالي العملية، لكنها أكثر فعالية في السيطرة على الأعراض. وتحتاج إعادة عمليات أقل مما تحتاجه الـ PTCA. لا يوجد اختلاف واضح في التكلفة بين هاتين المقاربتين عندما تؤخذ الحاجة لتكرار العملية بعين الاعتبار.

لا تشكل تقنية إعادة التوعية عبر الجلد خياراً مطروحاً لدى المرضى المصابين بتضييق هام في الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر (تضيق >50٪ من اللمعة). وتعتبر الجراحة مطلوبة. يمكن تطبيق ذلك أيضاً لدى معظم المرضى المصابين بـ CAD متعدد الأوعية شديد وسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر. في حين أن تقنية إعادة التوعية عبر الجلد تعتبر الخيار الأفضل لدى مرضى الداء أحادي الوعاء. وتظهر الدراسات التي تقارن بين هاتين المقاربتين لإعادة التوعية لدى مرضى الداء متعدد الأوعية مع الحفاظ على وظيفة البطين الأيسر (الجزء المقذوف >50٪) عدم وجود اختلاف في معدل الوفاة بعد 1-5 سنوات من المتابعة، ما عدا لدى المرضى السكريين، الذي يحققون نجاح أفضل بالـ CABG. لذلك، يجب انتقاء مقاربة إعادة التوعية حسب حالة كل مريض.

لسوء الحظ، لا يؤدي كلا النمطين من المعالجة (عبر الجلد والجراحي) إلى إيقاف العملية التصلبية العصيدية المستبطنة، ويحدث التصلب العصيدي مع تضيقات جديدة تصيب مواضع غير مصابة سابقاً في كلا الشريانين الإكليليين الرئيسيين وفي طعوم المجازات. حيث أن حوالي 50٪ من طعوم الوريد الصافن تصاب بالانسداد بعد حوالي 10 سنوات من العملية. ويكون هذا المعدل أقل بشكل واضح في الطعوم الشريانية (طعوم الشريان الثديي الباطن الأيمن أو الأيسر أو الشريان الكعبري). ويمكن أن يؤدي استخدام الأسبرين في الفترة بعد الجراحة والاستمرار به لسنة على الأقل إلى زيادة معدل بقاء الطعم. وعند حدوث التضيق على طعم مجازة، يكون الـ PTCA أو وضع الستنت فعالاً بشكل مميز. إلا أن نسبة إعادة التضيق تكون أعلى مما هي عليه في الأوعية الأصلية. يمكن تكرار عملية المجازة، إلا أن الخطورات الجراحية تكون بطريقة ما أعلى مما كانت عليه في العملية الأولى.

## الخناق المتغير:

بالإضافة إلى التضيقات الإكليلية المثبتة، يمكن للخناق أن ينجم عن انسداد إكليلي حركي. وينجم ذلك عن تشنج شريان إكليلي، والذي يمكن أن يحدث في موضع لويحة تصلب عصيدي (خناق برينزميتال) أو في سياق شرايين إكليلية طبيعية بالتصوير الوعائي (خناق تشنج وعائي صرف). ويميل التشنج لأن يصيب شريان إكليلي قريب، لكنه قد يكون منتشراً. وتكون المتلازمة السريرية مشابهة للخناق المعتاد، لكن يصف المرضى عدم الارتياح بأنه ألم، وتميل النوب لأن تحدث على الراحة، وخاصة في ساعات الصباح، وتترافق مع ارتفاع ST عابر واضح على التخطيط (الشكل 9-4). قد يتطور نقص تروية واضح ويؤهب لحدوث اضطرابات نظم بطينية وموت قلبي مفاجئ. إلا أن تطور احتشاء عضلة قلبية يعتبر نادراً نسبياً. قد لا يظهر المرضى عوامل الخطورة القلبية المعتادة، إلا أن التدخين يكون شائعاً كما أن استخدام الكوكايين قد يؤهب لحدوث نوبة. أثناء القثطرة القلبية، يمكن أن يتحرض التشنج الوعائي الإكليلي بعد تسريب شبيهات القلويات الإرغوت (الإرغونوفين) أو الأستيل كولين داخل الدوران الإكليلي. كما أن فرط التهوية يمكن استخدامه كاختبار محرض للتشنج الوعائي الإكليلي، مع حساسية تتجاوز 90٪. يمكن معالجة الخناق المتغير بموسعات الأوعية، خاصة النترات وحاصرات أقنية الكالسيوم الموسعة للأوعية. تعتبر حاصرات بيتا غير الانتقائية مضادات استطباب في خناق التشنج الوعائي الحقيقي لأن حصر التأثيرات الموسعة للأوعية التي تنجم عن تحريض مستقبل بيتا-2 يمكن أن يؤدي إلى تقبض وعائي غير عكوس يتوسطه المستقبلات ألفا الأدرينرجية.



**الشكل 9-4:** تسجيل مستمر للـ ECG لدى مريض مصاب بخناق برينزميتال (متغير). يبدأ البدء العفوي لعدم الارتياح الصدري خلال الشريط في القمة. ويترافق مع ارتفاع عابر في الشدفة ST. وفي الشريط السفلي ( بعد عدة دقائق) يزول كلٌ من الشعور بعدم الارتياح وارتفاع ST.

وبشكل مشابه، يمكن للأسبرين أن يحرض خناق التشنج الوعائي عبر تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة وعائياً الذي يحدث بشكل طبيعي.

يعتبر خناق التشنج الوعائي الصرف نادراً. ومعظم التشنجات الوعائية الإكليلية تحدث في موضع لويحة تصلبية عصيدية غير سادة. وبنفس الوقت، يكون الخناق الناجم عن CAD تصلبي عصيدي ساد مثبت صرف نادراً، لأن معظم الشدفات الوعائية التصلبية المضيقة تظهر درجة ما من الاستجابة المشنجة للأوعية.

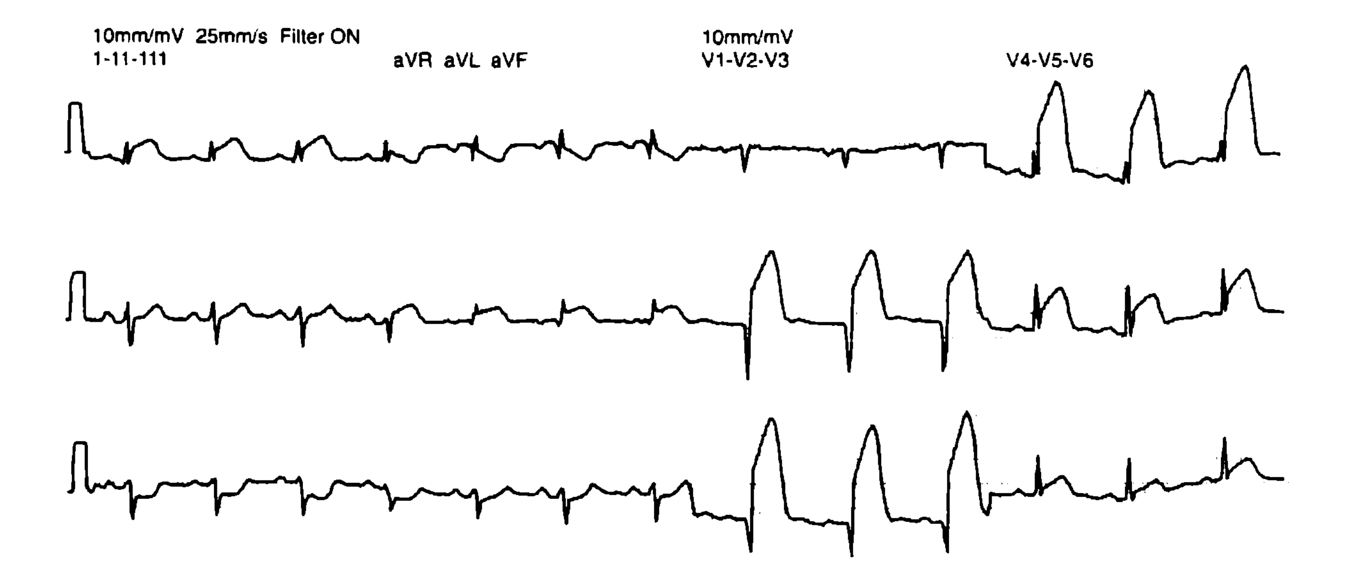
## المتلازمات الإكليلية الحادة:

يشير تعبير المتلازمة الإكليلية الحادة acute coronary syndrome إلى المتلازمات السريرية للخناق غير المستقر وNSTEMI وSTEMI. ويبدو أن الفيزيولوجية الإمراضية للـ ACSs تتعلق بتفعيل أو تمزق لويحة عصيدية تصلبية غير مستقرة، وتفعيل الصفيحات والتصاقها مع التشنج الوعائي الناتج وتشكل الخثارات داخل الإكليلية، والانخفاض الناجم في تأمين الأكسجين. وذلك بالمقارنة مع الخناق المستقر المزمن، الذي يميل لأن يحدث خلال فترات زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين متراكباً على لويحة إكليلية تصلبية عصيدية ثابتة. وعندما يؤدي الخثار داخل الإكليلي إلى الحد بشكل كبير جداً من الجريان الدموي أو سده بشكل كامل في الوعاء المصاب، يتطور نقص تروية العضلة القلبية. وعندما يتم استعادة الجريان الدموي بسرعة (<20 دقيقة) نتيجة لانحلال الخثرة العفوي أو انتهاء التشنج الوعائي، لا يحدث التنخر العضلي القلبي عادة، وهذه هي متلازمة الخناق غير المستقر. أما إذا لم يتم استعادة الجريان الدموي واستمر نقص التروية لأكثر من حوالي 20 دقيقة، يبدأ تنخر الجزء من النسيج العضلي القلبي المروى بالوعاء المسدود وقد يتطور إلى احتشاء كامل السماكة(عبر اللمعة) خلال عدة ساعات ما لم يتم تحقيق إعادة الإرواء، وهذه هي متلازمة الـ AMI. قد لا يؤهب للـ ACS أحياناً بالخثار داخل الإكليلي، بل بدلاً عن ذلك، بزيادة واضحة في حاجة العضلة القلبية للأكسجين (ارتفاع الضغط غير المسيطر عليه، الانسمام الدرقي) أو بتناقص في تأمين الأكسجين للعضلة القلبية (فقر دم قديم، نقص أكسجة).

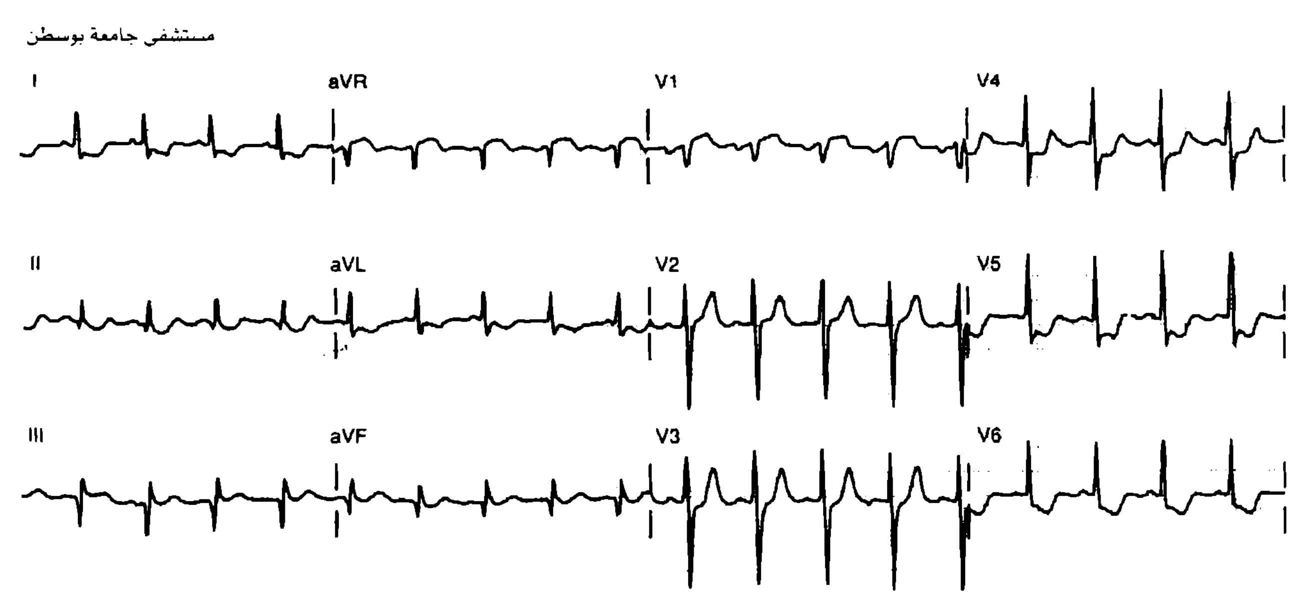
قد لا يكون بالإمكان تمييز أعراض الخناق غير المستقر أو الـAMI في البدء بالنوعية عن الخناق المستقر. لكن، عدم الارتياح الصدري يكون عادة أكثر شدة، وأطول استمراراً (<30 دقيقة)، وغالباً ما يترافق مع زلة تنفسية وغثيان وزيادة تعرق، ولا يزول على الراحة أو بإعطاء النتروغليسيرين تحت اللسان. تختلف شدة هذه الأعراض بشكل كبير، ويمكن أن لا يتم كشف حوالي 20 ٪ من حالات الـ AMIs لأن الأعراض تكون خفيفة، أو غير نموذجية، أو غائبة كلياً. وتحدث حالات الاحتشاء الصامت هذه بشكل أكثر شيوعاً لدى مرضى الداء السكري. غالباً ما يراجع المرضى المسنين بأعراض لا نموذجية وقد لا يطلبوا المشورة الطبية إلا بعد عدة ساعات من بدء الـ AMI، عندما يتظاهرون بأعراض قصور القلب. ولدى المرضى ذوي القصة السابقة للخناق، غالباً ما يسبق الـ AMI بتسارع الخناق أو بحدوثه أثناء الراحة. ويمكن أن يؤهب كل من الشدة العاطفية أو الفعالية الجهدية الشديدة غير المعتادة، بالإضافة إلى الشدة الفيزيولوجية للجراحة، إلى حدوث الـ AMI. وقد تم ملاحظة نمط حدوث يومي للـ AMSs، حيث أن الغالبية العظمى من الاحتشاءات تحدث بين الساعة السادسة صباحاً والظهر. وقد يكون هذا النمط مرتبطاً بزيادة الكاتيكولامينات الجائلة في الدوران أو زيادة تراص الصفيحات التي تحدث صباحاً في الحالة العادية.

يبدو المريض المصاب بالـ ACS عادة غير مرتاح أو مضطرب. وغالباً ما يكون معدل القلب مرتفعاً، بسبب زيادة الكاتيكول أمينات أو قصور القلب، إلا أن بطء القلب قد يحدث أحياناً تالياً لزيادة المقوية المبهمية أو حدوث حصار قلبي (شائع في الاحتشاءات التي تصيب الجدار البطيني السفلي). كما أن الضغط الدموي الشرياني قد يرتفع بشكل خفيف. قد يكون الفحص القلبي طبيعياً، لكن كثيراً ما يتم سماع S4ويعكس زيادة صلابة العضلية القلبية المحرضة بنقص التروية. كما قد نسمع نفخة قمية للقصور التاجي نتيجة لنقص تروية العضلة الحليمية الخلفية الأنسية. وكثيراً ما نشاهد دلائل على الاحتقان الرئوي وقد تعكس ارتفاع ضغط امتلاء البطين الأيسر التالي لانخفاض مطاوعة العضلة القلبية أو قد تشتق من سوء الوظيفة البطينية الحاد أو الموجود سابقاً. وعندما تصاب منطقة كبيرة من العضلة القلبية ويحدث اضطراب واضح في الوظيفة الانقباضية، قد تحدث وذمة رئوية واضحة وقد نسمع S3 مسيطر. وكما هو الأمر مع المتلازمات الخناقية، كثيراً ما نجد دلائل على وجود داء وعائي أو دسامي متزامن.

يجب إجراء ECG فوري لدى المرضى الذين يراجعون بألم صدري، لأنه غالباً ما يكون مشخصاً في سياق ACS، ويساعد في تقرير الخطة العلاجية المناسبة، ويسمح بتمييز حدوث شذوذات النظم أو النقل المرافقة. يمكن تقسيم الـ ACSs إلى زمرتين حسب موجودات ECG المرافقة، وهو تمييز ذو مظاهر فيزيولوجية إمراضية وإنذارية. يشير تعبير *احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST* (كان يعرف سابقاً بتعبير غير دقيق إمراضياً وهو الاحتشاء عبر اللمعة transmural، أو بتعبير احتشاء العضلة القلبية ذو الموجة Q) إلى AMI يترافق مع ارتفاع الشدفة ST (≤1 ميلي فولت في اتجاهات الأطراف الموافقة أو ≤2 ميلي فولت في الاتجاهات حول القلبية الموافقة) على سطح الـECG. تنجم هذه الاحتشاءات عن انسداد خثاري تام للشريان الإكليلي وقد تتظاهر في البدء على الـ ECG موجات T مؤنفة متناظرة (حادة بشكل مفرط). تزول هذه الموجات المؤنفة بعد عدة دقائق مع بدء تطور ارتفاع الشدفة ST المميز (الشكل 9-5، راجع أيضاً الشكل 5-5، والجدول 5-3). وخلال سير يستغرق عدة ساعات – عدة أيام، تتناقص سعة الموجة R وتتطور موجات Q المرضية (<0.04 ميلي ثانية في المدة وأكثر من ثلث ارتفاع الموجة R المرافقة). يحدث *احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع الوصلة ST* (كان يعرف سابقاً بتعبير الاحتشاء تحت الشغاف subendocardial، أو بتعبير احتشاء العضلة القلبية دون الموجة Q) والخناق غير المستقر كنتيجة لخثار داخل إكليلي عالي الدرجة لكنه غير ساد، وتترافق مع انخفاض الشدفة ST و/أو انقلاب الموجة T عل سطح الـ ECG (الشكل 9-6). لا تظهر الموجات Q المرضية في هذه المتلازمات. ويتميز مرضى احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST بشكل عام بمساحة ذات خطورة للإصابة أكبر في العضلة القلبية ومعدل وفيات في المشفى أعلى مما هي عليه لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة



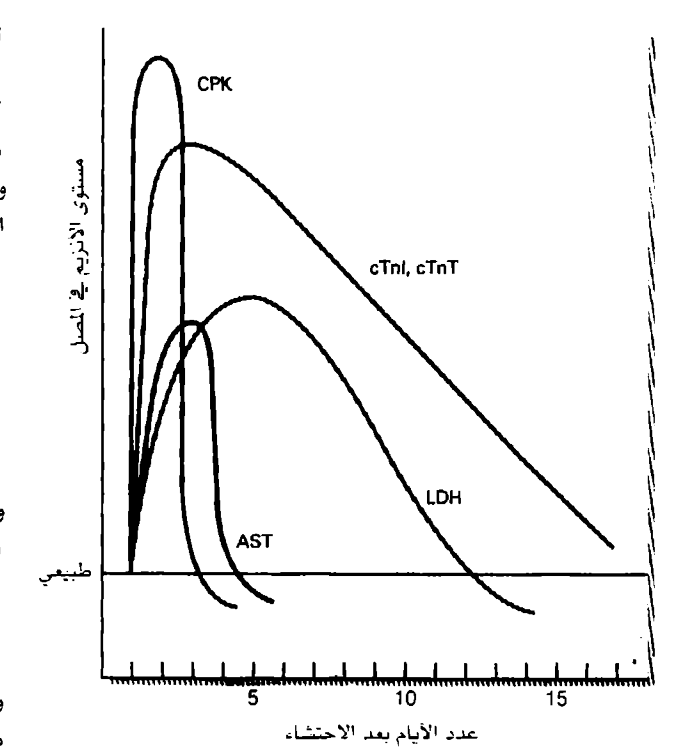

**الشكل 9-5**: احتشاء عضلة قلبية أمامي جانبي حاد. هنالك ارتفاع في الشدفة ST (تيار الأذية) عبر الاتجاهات أمام القلبية (V2 حتى V6) وفي الاتجاهات I وaVL. يشاهد انخفاض ST عكسي في الاتجاهات السفلية (II وIII وaVF). وقد تطورت موجات Q عميقة في الاتجاهات V2 وV3.




**الشكل 9-6**: انخفاض شدفة ST واضح لدى مريض مصاب بألم صدري طويل الأمد ينجم عن احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST. يشاهد انخفاض 1-3 مم في الشدفة ST في الاتجاهات V4 حتى V6 وفي الاتجاهات I وaVL. وقد كان المريض معروف بإصابته سابقاً باحتشاء عضلة قلبية سفلي ذو الموجة Q.

ST. بالرغم من ذلك، لا تختلف نسبة الوفيات بعد سنة من الاحتشاء، وتكون مرتبطة بازدياد معدل نكس الاحتشاء في الزمرة التي تترافق مع ارتفاع الشدفة ST. وبالرغم من أهمية الموجودات التخطيطية، يكون الـECG البدئي غير مشخص لدى حوالي 50٪ من مرضى AMI. وتزداد القيمة التشخيصية بشكل واضح في الـ ECGs المتسلسل. وفي مثل هذه الحالات، قد يكون تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مفيداً في إظهار حركة طبيعية أو شاذة للجدار البطيني.

يؤدي التنخر العضلي القلبي إلى تمزق الخلية العضلية وبالتالي تحرير أنزيمات عضلية قلبية نوعية إلى التيار الدموي. ويمكن قياس هذه الأنزيمات عبر عينات وريدية متسلسلة. وتؤكد معايير منظمة الصحة العالمية لتشخيص AMI على وجود اثنين على الأقل من الموجودات الثلاث التالية: عدم ارتياح صدري من نمط نقص التروية، تطور تبدلات على الـECG، ارتفاع في المشعرات المصلية لتنخر الخلية العضلية. وحيث أن حوالي 20٪ من الـAMI يمكن أن تكون




**الشكل 9-7**: السير الزمني النموذجي لكشف الأنزيمات المتحررة بعد احتشاء العضلة القلبية. AST= اسبارتات أمينوترانسفيراز المصلية. CPK= الكرياتين كيناز. cTn I = التروبونين القلبي I. cTnT= التروبونين القلبي T. LDH= لاكتات ديهيدروجيناز.

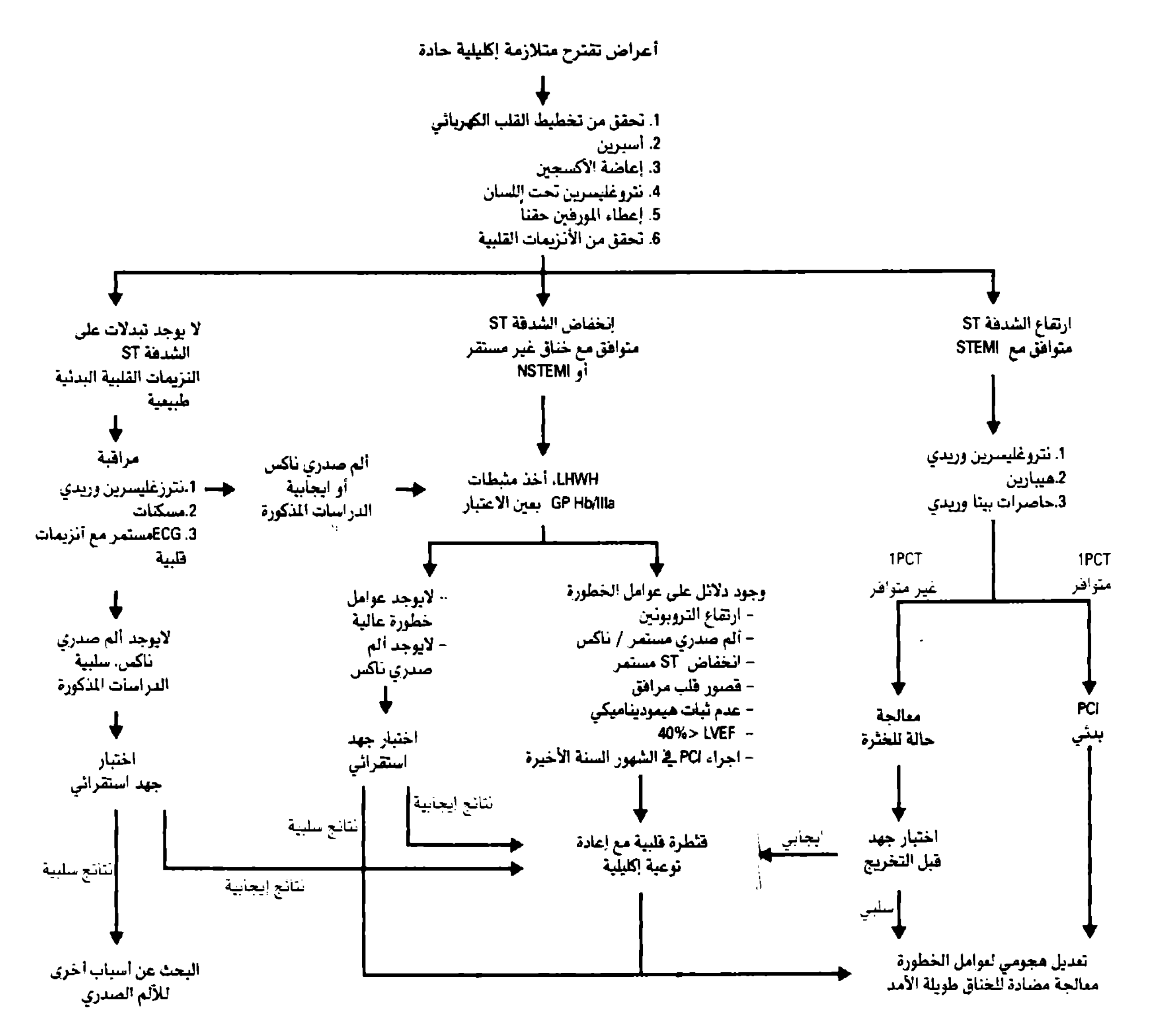
غير واضحة سريرياً (صامتة) كما أن الـ ECGs البدئية تكون غير مشخصة في حوالي 50 ٪ من حالات الاحتشاء. لذلك يعتبر التمييز المصلي لتنخر الخلية العضلية وسيلة تشخيصية هامة. لقد تم تمييز العديد من المشعرات المصلية، ويتميز كل واحد منها بنمط مختلف في الارتفاع بعد AMI (الشكل 9-7). يبدأ النظير الأنزيمي MB لأنزيم الكرياتين كيناز (CK-MB) بالدخول إلى التيار الدموي خلال 4-8 ساعات من بدء AMI. ويصل المستوى إلى الذروة عادة خلال 24 ساعة ومن ثم يعود إلى المستوى الطبيعي خلال عدة أيام. يعتبر الـ CK-MB نوعي نسبياً للأذية القلبية، لكنه قد يرتفع في حالات أخرى مثل الأذية العضلية الهيكلية المهمة، وبعد الجهد العنيف، وفي الصمة الرئوية. لقد تم استخدام نظائر أنزيمية لأنزيم لاكتات ديهيدروجيناز المصلي وأنزيم اسبارتات أمينو ترانسفيراز المصلي أيضاً من أجل تشخيص الـ AMI، لكن قياسات هذه الأنزيمات قد تراجعت وتم استبدالها بتطور اختبارات التروبونين القلبي.

تشكل التروبونينات معقد من البروتينات تقوم بتنظيم التداخل بين الأكتين والميوزين المتواسط بالكالسيوم في العضلة. يقوم التروبونين C بربط الكالسيوم، في حين يرتبط التروبونين T إلى التروبوميوزين، ويرتبط التروبونين I إلى شرائط الأكتين، ويثبط تداخلها مع الميوزين. تشاهد هذه البروتينات في كل من العضلات الهيكلية والقلبية، وتوجد بعدة نظائر حسب منشئها النسيجي، ويمكن كشفها بقياسات نوعية معتمدة على الأضداد. وحيث أن هذه البروتينات لا تكشف في الدم في الظروف العادية، لذلك يمكن حتى لمقادير صغيرة من التنخر العضلي القلبي أن تؤدي إلى اختبار إيجابي. وقد تم تطوير طرق لقياس التروبونين القلبي T أو I. تبدأ هذه النظائر الأنزيمية بالارتفاع في الدم المحيطي خلال 3-4 ساعات من بدء AMI، وتصل إلى 95-99٪ من الحساسية والنوعية خلال 10 ساعات. بالإضافة إلى ذلك، تبقى قابلة للكشف لفترة 10-14 يوم بعد الحالة الحادة، مما يسمح بتشخيص الـ AMI حتى بعد أسبوع من بدءه. وقد أدى استخدام هذه الطريقة إلى كشف أن العديد من المرضى الذين تم تشخيصهم سابقاً بإصابتهم بخناق غير مستقر تميزوا حالياً بوجود احتشاء عضلة قلبية صغير. ويبدو أن هؤلاء المرضى يملكون إنذاراً أكثر سوءاً من المرضى المشابهين المصابين بخناق غير مستقر دون زيادة في مستوى التروبونين المصلي.

## معالجة الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST: (الشكل 9-8)

قد يكون كلاً من احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST (NSTEMI) والخناق غير المستقر غير قابلين للتمييز سريرياً وتخطيطياً، ويتم تفريقهما فقط بوجود دلائل مصلية على تنخر عضلة قلبية في سياق الاحتشاء (راجع النقاش السابق). بالإضافة إلى ذلك، يمكن للمرضى الذين يراجعون بخناق غير مستقر أن تتطور الحالة لديهم إلى احتشاء عضلة قلبية عند حوالي 15 ٪ من الحالات. واعتماداً على ذلك، تكون المعالجة البدئية لهؤلاء المرضى متشابهة، وتتضمن القبول في المشفى وإعطاء المعالجة الهجومية المضادة للخناق. يمكن أن يصل معدل الوفيات خلال السنة الأولى لدى مرضى الخناق غير المستقر والـNSTEMI إلى أكثر من 10٪. وتتضمن مؤشرات زيادة الخطورة ضمن هؤلاء المرضى كلاً من العمر أكبر من 65 سنة، عوامل الخطورة الإكليلية المتعددة، وCAD انسدادي معروف، انخفاض الوصلة ST، نوبات متعددة من الخناق في الـ 24 ساعة الماضية، ارتفاع مستويات CK-MB أو التروبونين.

تشابه المعالجات الدوائية المستخدمة في علاج الخناق غير المستقر والـ NSTEMI تلك المستخدمة في الخناق المستقر المزمن، إلا أنه كثيراً ما يتم استخدام النتروغليسيرين الوريدي بدلاً من المستحضرات الفموية. وكثيراً ما يتم وصف الراحة (لفترة 24-48 ساعة) والمسكنات والمعالجة المعيضة بالأكسجين. تؤدي حاصرات بيتا إلى خفض معدل القلب والضغط الشرياني، وبالتالي تنقص حاجة العضلة القلبية للأكسجين، لذلك يجب إعطاؤها في حالة عدم وجود مضادات استطباب. وتملك حاصرات أقنية الكالسيوم ما عدا الديهيدروبيريدينات فعالية مشابهة ويمكن إعطاؤها عندما يكون هنالك مضاد استطباب لإعطاء حاصرات بيتا. يمكن للديلتيازيم الفموي أن يقلل من خطورة عودة الاحتشاء لدى المرضى المحافظين على وظيفة بطينية جيدة، لكن لا ينصح عادة بالاستخدام الروتيني لحاصرات أقنية الكالسيوم لدى المرضى ذوي الوظيفة البطينية المصابة أو القصور القلبي السريري. يمكن استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في حالة ارتفاع التوتر الشرياني المستمر رغم معالجته بحاصرات بيتا والنترات، ولدى مرضى قصور القلب أو سوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية، ولدى المرضى السكريين. لقد تبين أن الأسبرين ينقص نسبة الوفيات ومعدلات احتشاء العضلة القلبية لدى مرضى ACS ويجب إعطاؤه لجميع المرضى عند عدم وجود مضادات استطباب لاستخدامه. ولدى المرضى الذين لا يتناولون الأسبرين سابقاً، يجب مضغ الجرعة الأولى (162-325ملغ) من أجل تحقيق مستوى علاجي في الدم بسرعة، أما الجرعات التالية (81-162 ملغ) فيمكن ابتلاعها. ويبدو أن الكلوبيدوغريل ( جرعة تحميل 300 ملغ يتلوها جرعة يومية 81 ملغ) يمكن أن يكون على الأقل فعالاً بقدر الأسبرين في إنقاص الحوادث القلبية الجانبية ويجب استخدامه لدى




**الشكل 9-8:** مخطط لعلاج المرضى المصابين بأعراض تشير إلى متلازمة إكليلية حادة

المرضى ذوي الحساسية للأسبرين أو يضاف إلى الأسبرين لدى مرضى آخرين مصابين بالخناق غير المستقر/NSTEMI .

حيث أن الخثار يلعب دوراً مركزياً في الخناق غير المستقر/NSTEM، لذلك تم إجراء دراسات على تطبيق العناصر المضادة للتخثر الأخرى لدى هؤلاء المرضى. ومن المثير للعجب أن المعالجة الحالة للخثرة لم تبدو مفيدة في معالجة الخناق غير المستقر وقد تكون ضارة في الواقع. إلا أن إضافة الهيبارين الوريدي إلى الأسبرين لدى مرضى الخناق غير المستقر/NSTEMI يؤدي إلى إنقاص حوادث نقص التروية الناكسة (الموت، الخناق الناكس، الاحتشاء) أكثر مما تفعله المعالجة بالأسبرين فقط. ويملك الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (enoxaparine) تأثيرات مضادة للتخثر مشابهة لتأثيرات الهيبارين غير المجزئ، لكنه يملك العديد من الميزات الفعالة. فهذا الهيبارين يملك قابلية حيوية أكبر من الهيبارين العادي، ويصل إلى تأثير مضاد للتخثر موثوق بجرعة معطاة. ويملك نسبة أقل لإحداث نقص الصفيحات، ولا يحتاج إلى مراقبة زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل. وقد اعتبرت العديد من الدراسات هذه العناصر أكثر فعالية من الهيبارين غير المجزئ في معالجة الخناق غير المستقر/NSTEMI حيث تؤدي إلى معدلات أقل للوفاة ولحوادث نقص التروية الناكسة، وتقلل الحاجة لعمليات إعادة التوعية. ويلجأ العديد من الأطباء إلى المعالجة بالهيبارين لفترة 2-3 أيام من أجل تثبيت واستقرار اللويحة. ومع المعالجة الدوائية الهجومية، يمكن أن تستقر الحالة خلال 48 ساعة لدى 80٪ من المرضى. ويستطب اللجوء إلى الاستمرار بالأسبرين بعد إيقاف الهيبارين حيث أن نسبة حوادث نقص التروية الناكسة تزداد في حالة إيقاف الأسبرين.

يتضمن السبيل المشترك النهائي لتراص الصفيحات الارتباط المتصالب بين الصفيحات بواسطة مولد الليفين (fibrinogen) وهي حدثية يتوسطها مستقبل الغليكوبروتين IIb/IIIa. ويؤدي حصر هذا المستقبل بواسطة أضداد أحادية النسيلة (abciximab) أو بواسطة معاكس للمستقبل ببتيدي (eptifibatide) أو غير ببتيدي (tirofiban، lamifiban، sibrafiban) إلى تثبيط صفيحات أكثر كمالاً مما يتم الحصول عليه بواسطة الأسبرين، وقد يؤدي ذلك إلى انخفاض معدل حوادث نقص التروية الناكسة عندما تضاف هذه العناصر

إلى الأسبرين والهيبارين في معالجة الخناق غير المستقر/NSTEMI. وتكون الفائدة قوية بشكل خاص لدى المرضى الخاضعين لعمليات إعادة توعية إكليلية عبر الجلد. إلا أن هذه العناصر يمكن أن تؤدي إلى نقص صفيحات واضح وتترافق مع زيادة خطورة النزف. وبالرغم من أن هذه الخطورات يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار وتتم موازنتها مع الفوائد المحتملة الفعالة لها. إلا أنه يجب استخدام مثبطات IIb/IIIa لدى مرضى الخناق غير المستقر/NSTEMI الذين يظهرون ميزات عالية الخطورة (استمرار آلم نقص التروية الصدري، تبدلات مستمرة على الـ ECG، ارتفاع التروبونين) أو الذين يخططون لإجراء إعادة توعية عبر الجلد.

بسبب معدل الوفيات المرتفع نسبياً لدى مرضى معينين مصابين بالخناق غير المستقر/NSTEMI و زيادة خطورة الاحتشاء الناكس، يفضل العديد من الأطباء اللجوء إلى خطط علاجية هجومية عبر القثطرة الباكرة واعتماد عمليات إعادة التوعية عبر الجلد أو جراحياً. في حين يقوم آخرين بترك هذه العلاجات للمرضى الذين فشلت لديهم محاولة تحقيق استقرار الحالة بالمعالجة الدوائية أو الذين يملكون مشعرات خطورة عالية بالاختبارات غير الجارحة. وتشير الدراسات في عقد التسعينات من القرن الماضي إلى أن كلتا المقاربتين يمكن أن تكون بنفس شدة التأثير، إلا أن المقاربة المحافظة أكثر تكون أكثر أماناً. كما تظهر العديد من الدراسات الأحدث حول وضع الستنتات الإكليلية والاستخدام الروتيني لمثبطات IIb/IIIa تناقصاً في الوفيات أو الاحتشاءات القلبية دون زيادة في خطورة النزف وطول الإقامة في المشفى والتكلفة الإجمالية. بالخلاصة، تشير المعلومات المتوافرة إلى ضرورة اتباع المقاربة الجارحة باكراً لدى مرضى الخناق غير المستقر/NSTEMI الذين يتظاهرون بخناق ناكس بالرغم من المعالجة الطبية الهجومية، أو بارتفاع مستويات التروبونين، أو بانخفاض الشدفة ST المستمر، أو بقصور القلب المرافق، أو بضعف الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر ( الجزء المقذوف للبطين الأيسر < 40٪)، أو بعدم الاستقرار الهيمودناميكي، أو بموجودات الخطورة العالية على اختبار الجهد غير الجارح، أو الذين خضعوا لعملية إعادة توعية إكليلية عبر الجلد خلال الـ 6 شهور المنصرمة. وعند المرضى المصابين بخناق شديد معند، يمكن استخدام مضخة البالون داخل الأبهرية ذات النبض المعاكس كجسر إلى إعادة التوعية. تؤدي هذه المضخة عبر إنقاص الحمل البعدي للبطين الأيسر وتعزيز ضغط الإرواء الإكليلي الانبساطي إلى خفض حاجة العضلة القلبية للأكسجين مع زيادة تأمين الأكسجين للقلب، وبالتالي تشكل معالجة فعالة لنقص التروية.

## معالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد المترافق مع ارتفاع الشدفة ST: (الشكل 9-8)

ينجم احتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع الشدفة ST (STEMI) عن انسداد تام وحاد لشريان إكليلي تالياً لتمزق لويحة تصلب عصيدي وما يتلو ذلك من حدوث خثار. لا يمكن تجاهل أهمية الوقت في معالجة STEMI لأن شدة احتشاء العضلة القلبية تزداد مع زيادة أمد انسداد الشريان الإكليلي. وتحدث أعلى معدلات للوفاة في الساعات الأولى بعد بدء الاحتشاء، وتنشأ معظم الوفيات عن اضطرابات النظم. وتنجم معظم حالات التأخير الحرجة في المعالجة عن تجاهل المريض لأعراضه أو فشله في تمييز هذه الأعراض، مما يؤدي إلى تأخير واضح في طلب المشورة الطبية. إن أكثر من 50٪ من جميع وفيات احتشاء العضلة القلبية تحدث قبل مراجعة المشفى. ويعتبر تثقيف عموم الشعب في هذا المجال آساسياً وفعالاً في تعديل نسبة الوفيات من هذا المرض. كما أن بدء المعالجة الطبية في موضع الإصابة من قبل شخص خبير ومؤهل طبياً وقادر على تمييز ومعالجة اضطرابات النظم المهددة للحياة يؤدي إلى تحسين بقيا مرضى STEMI.

تتضمن العناية البدئية في المشفى للمرضى كلاً من تأكيد تشخيص STEMI (عادة عبر تمييز وجود تبدلات مميزة على ECG ذو 12 اتجاه)، وبدء المعالجة التي تهدف إلى إنقاص نقص التروية والسيطرة على عدم الاستقرار الهيمودناميكي وإزالة الأعراض. يجب أن يتم وضع جميع المرضى على مراقبة مستمرة للـ ECG من أجل السماح بتمييز اضطرابات النظم الخبيثة ومعالجتها بشكل باكر. ويجب أن يتم إعطاء المرضى الذين لا يأخذون الأسبرين عادة أنواع الأسبرين المنحل القابل للمضغ (160- 325ملغ)، وهي مقاربة تؤدي إلى إنقاص معدل الوفاة بشكل واضح. وعند المرضى ذوي الحساسية الصريحة للأسبرين، يجب إعطاء الأدوية المضادة للصفيحات الأخرى (مثلاً الكلوبيدوغريل، الديبيريدامول). يجب إعطاء معالجة تعويضية بالأكسجين، وكذلك النتروغليسيرين تحت اللسان، مع الانتباه لعدم وجود هبوط ضغط. يجب أن تكون الفعالية الفيزيائية محدودة خلال الـ 12-24 ساعة الأولى، ويجب إعطاء ملينات البراز لمنع حدوث الإمساك والشد الزائد أثناء التغوط. كما أن الاستخدام العقلاني للمورفين وريدياً (2-4 ملغ حسب الحاجة) يفيد في السيطرة الكافية على الألم والقلق. وغالباً ما نحتاج إلى تسريب النتروغليسيرين وريدياً من أجل معالجة نقص التروية المستمر وكذلك قد يكون فعالاً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني الحاد والوذمة الرئوية بنقص التروية.

و كما هو الأمر في الخناق غير المستقر/NSTEMI ، كثيراً ما يتظاهر مرضى STEMI بتسرع قلبي وارتفاع ضغط استجابة لزيادة المقوية الودية. ويؤدي ذلك إلى المزيد من زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين، ويزيد من عملية نقص التروية. وغالباً ما يتحسن هذا الوضع بإعطاء التسكين الكافي فقط، إلا آن استمرار ارتفاع معدل القلب يجب أن يعالج بحاصرات بيتا الوريدية ما لم يكن هنالك هبوط ضغط أو احتقان رئوي شديد، أو آفة نقلية مميزة. أحياناً يكون هنالك بطء قلبي (أكثر شيوعاً في احتشاءات العضلة القلبية السفلية) وينجم عن تعزيز المقوية المبهمية و/أو نقص تروية العقدة الجيبية. وعندما يؤدي بطء القلب إلى حدوث الأعراض، يجب إعطاء الأتروبين (0.5 ملغ وريدياً). إن المرضى الذين يراجعون باحتقان رئوي خفيف كثيراً ما لا يكونون مصابين بفرط الحمل الحجمي، وفي الواقع بسبب تسرع التنفس وفرط التعرق لديهم، يمكن أن يكون الحجم مستنزفاً لديهم نوعاً ما. يجب اتخاذ الحيطة في تدبير مثل هؤلاء المرضى لأن المعالجة المفرطة بالمدرات يمكن آن تؤهب لهبوط الضغط. وكثيراً ما تؤدي المعالجة البسيطة لنقص التروية إلى زوال مشكلة الاحتقان الرئوي. وبالرغم من أن المعالجة الوقائية بالعناصر المضادة لاضطرابات النظم غير مستطبة، لكن يجب أن تكون متوافرة بسرعة عند حدوث اضطراب نظم مميز.

### معالجة إعادة الإرواء:

لقد حدثت ثورة في تدبير مريض الـ STEMI بعد تطور طرق لإعادة تأمين الجريان الدموي في الشريان الإكليلي المسدود المتهم.





**الشكل 9-9:** تصوير الشريان الإكليلي الأيمن لدى مريض مصاب باحتشاء عضلة قلبية سفلي حاد. يظهر الشكل الأيسر انسداداً كاملاً في الشريان الإكليلي الأيسر. ويشير الشكل الأيمن إلى استعادة الجريان بعد 90 دقيقة من إعطاء مفعل البلاسمينوجين من النمط النسيجي عبر الوريد.

خاصة المعالجة الحالة للخثرة وإعادة التوعية عبر الجلد. وربما أن المكون الأكثر أهمية للتقييم البدني لدى هؤلاء المرضى هو تمييز أولئك المرضى الذين يكونون مرشحين لمثل هذه المعالجة لإعادة الإرواء.

تهدف المعالجة الحالة للخثرة thrombolytic therapy إلى حل الخثرة الإكليلية السادة، وبالتالي إعادة جريان دموي إكليلي كما في (الشكل 9-9). يحتاج جواز استخدام المعالجة الحالة للخثرة إلى كون المريض مصاب بألم صدري من نمط نقص التروية، ولديه دلائل على الـECG لاحتشاء حاد (ارتفاع الشدفة ST) ولا يوجد مضادات استطباب لحالات الخثرة (الجدول 9-6 و9-7). وقد أظهرت العديد من التجارب العشوائية حدوث الفائدة أيضاً لدى المرضى الذين يتظاهرون بألم نقص تروية صدري مع نمط حصار فرع الحزمة الأيسر على الـECG. ولا يبدو أن مرضى AMIs دون ارتفاع ST أو مرضى الخناق المستقر يستفيدون من هذه المعالجة الحالة للخثرة. وفي الواقع تزداد نسبة الوفيات لديهم بحل الخثرة. يعتبر الوقت أمراً هاماً في تحديد ملائمة المعالجة الحالة للخثرة. حيث أن المرضى الذين يراجعون خلال 6 ساعات من بدء الأعراض يتمتعون بالفائدة القصوى المرجوة من المعالجة. وتكون الفائدة أكبر كلما كان بدء المعالجة بشكل أبكر. قد يستفيد المرضى الذي يراجعون بعد 6-12 ساعة من بدء الأعراض، خاصة عند وجود نمط دمدمة للألم الصدري ويتوقع استمرار حدوث نقص التروية. بعد 12 ساعة لا يكون هنالك فائدة واضحة من إعطاء المعالجة الحالة للخثرة.

تظهر مضادات استطباب المعالجة الحالة للخثرة في الجدول 9-7، وهي تمييز المرضى ذوي الخطورة العالية غير المقبولة للاختلاطات النزفية. إن الاختلاط الفعال والأهم لحل الخثرة هو النزف داخل

**الجدول 9-6: معايير انتقائية للمعالجة الحالة للخثرة في احتشاء العضلة القلبية الحاد**

1. ألم صدري يتوافق مع احتشاء عضلة قلبية حاد
2. تبدلات تخطيطية:
   - ارتفاع الشدفة ST ≤ 1 مم في اثنان أو أكثر من اتجاهات الأطراف الموافقة أو ≤ 2 مم في اثنان أو أكثر من الاتجاهات أمام القلبية الموافقة
   - حصار فرع حزمة أيسر حديث أو يفترض أنه حديث
   - انخفاض الشدفة ST مع موجة R مسيطرة في الاتجاهات V2 وV3 إذا كان يعتقد أنها تعكس احتشاءاً خلفياً
3. الزمن منذ بدء الأعراض:
   - أقل من 6 ساعات: الفائدة القصوى
   - 6-12 ساعة: فائدة أقل لكن تبقى مرغوبة في حال استمرار ألم نقص التروية
   - أكثر من 12 ساعة: فائدة واضحة قليلة ما لم ترافق دمدمة تعكس ألم صدرياً مستمراً
4. العمر (العمر الفيزيولوجي أكثر أهمية من العمر الحقيقي):
   - أقل من 75 سنة: فائدة واضحة
   - أكثر من 75 سنة: فائدة أقل وضوحاً

**الجدول 9-7: مضادات استطباب المعالجة الحالة للخثرة في احتشاء العضلة القلبية الحاد**

**مطلقة:**

- تسلخ الأبهر
- التهاب التامور الحاد
- أي نزف فعال*
- نزف دماغي سابق
- تشوه داخل القحف
- أم دم دماغية أو تشوه شرياني وريدي

**نسبية:**

- التأهب للنزف/ اضطراب التخثر
- جراحة كبرى، بزل وعاء غير قابل للضغط، رض على الرأس أو رض هام على الجسم خلال 2-4 أسابيع
- حادث غير نزفي أو نزف هضمي خلال 6 شهور
- اعتلال شبكية تكاثري
- ارتفاع ضغط شرياني شديد غير مسيطر عليه ( SBP > 180 ملمز، DBP > 95 ملمز)
- إنعاش قلبي رئوي طويل الأمد
- الحمل

* لا تتضمن النزف الطمثي

DBP= الضغط الشرياني الانبساطي، SBP= الضغط الشرياني الانقباضي

الجدول 9-8: الخطط العلاجية والجرعات للعناصر الحالة للخثرة شائعة الاستخدام

| العنصر الحال للخثرة | الخطة والجرعة |
|---|---|
| t-PA (Alteplase) | 1.5 ملغ جرعة وريدية، يتلوها 0.75ملغ/كغ من وزن الجسم (بحيث لا يتجاوز 50ملغ) خلال 30دقيقة، يتلوها 0.5ملغ/كغ (لا تتجاوز 35ملغ) خلال 60دقيقة |
| r-PA (Retaplase)، | جرعتين 10 وحدات وريدية، تعطى بفاصل 30 دقيقة |
| TNK-tPA (Tenecteplase) | جرعة وريدية واحدة من 0.35ملغ/كغ (تدور الجرعة حول الـ5ملغ الأقرب، وتتراوح من 30-60 ملغ) |
| الستربتوكيناز | 1.5 مليون وحدة وريدياً خلال 60دقيقة |

القحف، وتزداد خطورة هذا الاختلاط بشكل واضح لدى المرضى ذوي القصة السابقة لحادث نزفي، والمصابين بارتفاع ضغط غير مسيطر عليه، وذوي وزن للجسم أقل من 70 كغ، والمتقدمين بالعمر (>65 سنة). وتتبدل الخطورة بين العناصر الحالة للخثرة المختلفة، حيث تكون بطريقة ما أعلى مع مفعّل البلاسمينوجين من النمط النسيجي (t-PA) مما هي عليه مع الستربتوكيناز (SK)، وقد تزداد قليلاً مع الاستخدام المتزامن لمضادات التخثر. يبلغ المعدل الكلي لحدوث النزف داخل القحف بعد انحلال الخثرة حوالي 0.5٪. ولا يعتبر العمر مضاد استطباب للمعالجة الحالة للخثرة، رغم أن المرضى المسنين جداً (العمر >75 سنة) يملكون نسبة خطورة أعلى لحدوث النزف داخل القحف عند تطبيق المعالجة الحالة للخثرة، كما أنهم يملكون معدل وفيات مرتفع جداً بسبب AMI.

لقد تمت الموافقة على العديد من العناصر الحالة للخثرة لاستخدامها في AMI، وتتضمن SK وأشكال معاوضة مختلفة للـ t-PA (rt-PA وTNK-tPA) (الجدول 9-8). كذلك يتوفر مركب مفعّل ST- البلاسمينوجين متزاوج الانحلال، لكنه ما يزال قليل الاستخدام. وبالرغم من وجود اختلافات بسيطة بين فعاليات هذه العناصر واختلاطاتها النزفية، إلا أن الاختيار الفردي للعنصر يكون أقل أهمية من تحديد توقيت إعطاء حال للخثرة. يمكن للستربتوكيناز أن يسبب تفاعلات تحسسية حادة وكثيراً ما يترافق مع هبوط ضغط خفيف، لكنه قد يكون كافياً ليستدعي إيقاف التسريب. تتشكل أضداد للـ SK خلال أيام من الإعطاء، لذلك يجب عدم إعطاء الـ SK لمرضى تناولوه سابقاً. تعتبر مركبات الـ t-PAs أكثر تكلفة بشكل واضح من الـ SK وتترافق مع معدل أعلى لحدوث النزف داخل القحف (0.7 ٪ مقابل 0.5٪). لكنها تكون أكثر نوعية للخثرة ولا تترافق مع حالة انحلال معممة. يعطى الستربتوكيناز على تسريب لفترة ساعة، في حين أن t-PA تعطى بشكل جرعة هجومية بدئية (تحميلية مضاعفة) يتلوها تسريب لفترة 90 دقيقة. ويمكن لمفعّلات البلاسمينوجين الأحدث أن تعطى بشكل جرعة وحيدة (TNK-tPA) أو مضاعفة (rt-PA) دون تسريب تالي، وتؤدي على تحسين واضح في سهولة الإعطاء.

بشكل عام، تؤدي المعالجة الحالة للخثرة إلى خفض معدل الوفيات بسبب AMI بحوالي 22٪. وتشير دراسات التصوير الوعائي التي تقارن خطط المعالجة الحالة للخثرة إلى أن استعادة الجريان الدموي في الشريان المصاب تكون أسرع وأكثر اكتمالاً عند استخدام t-PA مقارنة مع الـ SK ويبدو أن ذلك تتم ترجمته إلى تناقص معدل الوفيات مع الـ t-PA، خاصة عند إعطائه بشكل جرعة تحميلية مضاعفة. وفي تجربة GUSTO، أدى الـ t-PA إلى إنتاج تناقص واضح في المعدل الوفيات بحوالي 1٪ من المعدل المطلق عندما يقارن مع الـ SK. وتحدث الغالبية العظمى من هذه الاستفادة لدى المرضى الأصغر سناً (العمر <70 سنة) الذي يراجعون خلال الساعات الأربع الأولى بعد بدء احتشاء أمامي. وفي المرضى الأكبر سناً، والمرضى الذي يراجعون بعد 4 ساعات من بدء الأعراض، والمرضى المصابين باحتشاءات في مناطق أخرى غير الجدار الأمامي، يكون الاختلاف بين هذين العنصرين في حدوده الدنيا. وقد أظهرت التجارب على rt-PA وTNK-Tpa أن هذه العناصر تترافق مع معدل أعلى لاستعادة وساعة الوعاء المصاب ومعدل أخفض للنزف داخل القحف من t-PA إلا أن الفائدة في مجال الوفيات تكون متساوية تقريباً بين جميع مفعلات البلاسمينوجين.

تعتبر المعالجة بالأسبرين متمماً إجبارياً للمعالجة الحالة للخثرة بغض النظر عن العنصر الحال للخثرة المستخدم وتظهر فائدة إضافية على خفض معدل الوفيات بالإضافة إلى انخفاض معدل حدوث حوادث نقص التروية الناكس. وقد تبين أن التسريب الوريدي للهيبارين (المعطى لفترة 48 ساعة) يساهم في الحفاظ على وساعة الشريان الإكليلي المصاب بعد حل الخثرة باستخدام مفعلات البلاسمينوجين، لكن يمكن لا تظهر تأثيرات مماثلة مع الـ SK. وتشير دراسات حديثة إلى أن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يكون على الأقل ذو تأثير مساوي مثل الهيبارين غير المجزئ عندما يستخدم كمعالجة متممة مع الـ t-PA، وقد يترافق مع معدل أعلى لاستعادة وساعة الوعاء ومعدل أقل لعودة الانسداد. يمكن للهيبارين أيضاً أن يزيد من خطورة الاختلاطات النزفية بعد المعالجة الحالة للخثرة، خاصة عند استخدامه بجرعات عالية، لذلك تبرز الحاجة هنا إلى مراقبة دقيقة ولصيقة لزمن الترومبوبلاستين الجزئي عند المرضى الذين يتلقون هيبارين غير مجزئ.

إن استخدام تقنيات إعادة التوعية عبر الجلد (تصنيع الأوعية البدئي وتركيب الستنت البدئي) كوسيلة بدئية في استعادة الإرواء الإكليلي لدى مرضى الـ AMI أصبحت تلقى قبولاً متزايداً. تتمتع هذه المقاربة بأعلى احتمال لاستعادة الجريان الدموي الإكليلي الطبيعي (أكثر من 95٪ مع استخدام الستنتات داخل الإكليلية ومثبطات IIb/IIIa)، كما تبين في دراسات عديدة أنها تنقص من حوادث نقص التروية الناكسة، ويحتمل أن تنقص من معدل الوفيات بالمقارنة مع المعالجة الحالة للخثرة في الـ AMI. إلا أن هذه النتائج يمكن الحصول عليها فقط في المراكز التي تجريها بتقنية عالية من قبل طاقم عالي التخصص. وفي المشافي غير المجهزة بتقنيات تصنيع الأوعية، يشكل الوقت المصروف لنقل المريض إلى مركز آخر من أجل إجراء PTCA بدئي تأخيراً غير مبرر في محاولة استعادة الإرواء الإكليلي، لذلك، يجب في هذه الحالة اللجوء إلى المعالجة الحالة للخثرة. يلعب الـ PTCA دوراً هاماً لدى المرضى ذوي مضادات الاستطباب لحل الخثرة ويبدو أنه يعتبر مفيداً بشكل خاص لدى مرضى الصدمة قلبية المنشأ. إن المرضى الذين يفشلون في إظهار التحسن بعد المعالجة الحالة للخثرة أو الذي يصابون بنقص تروية ناكس بعد معالجة حالة للخثرة ناجحة بشكل بدئي يعتبرون أيضاً مرشحين لاستعادة التوعية عبر الجلد. إن استخدام مثبطات IIb/IIIa الغليكوبروتينية (abciximab) من

أجل حصار عملية التصاق الصفيحات يمكن أن يؤدي إلى انخفاض معدل اختلاطات نقص التروية ويحسن من الفائدة الكلية لعمليات إعادة التوعية البدئية عبر الجلد في الـ AMI.

**معالجات إضافية:**

إن مرضى الـ STEMI يجب أن يتلقوا معالجة باكرة بحاصرات بيتا الوريدية (ميتوبرولول 5 ملغ كل 5 دقائق بجرعة كلية تبلغ 15ملغ، وذلك حسب تحملها)، وتتلوها المعالجة الفموية. مع التأكيد على عدم وجود مضادات استطباب لذلك. تؤدي مثل هذه المعالجات إلى إنقاص معدل الوفيات في هذا التعداد السكاني. ولا تملك حاصرات أقنية الكالسيوم دوراً واضحاً في تدبير مرضى STEMI ويجب استخدامها بحذر شديد لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية. وتعتبر مستحضرات النيفيديبين من نمط قصير أمد التأثير مضادة استطباب، وذلك بسبب تسرع القلب الانعكاسي وزيادة معدل الوفيات المرافقة التي ترافق استخدامها في هذه الحالات. تؤدي مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين إلى انخفاض ناتج في معدل الوفيات في STEMI ويجب اعتمادها باكراً في الفترة بعيد الاحتشاء ما لم يكن هنالك مضاد استطباب. لا تؤدي النترات إلى تبديل واضح في الوفيات لدى مرضى الـAMI، ورغم ذلك تعتبر المعالجة الوريدية بالنتروغليسيرين خطة منطقية ومقبولة لدى المرضى الخاضعين لنقص تروية و/أو احتقان رئوي. وتعتبر وسائل تعديل عوامل الخطورة بشكل هجومي أمراً أساسياً بعد أي ACS، ويجب أن تتضمن السيطرة على الداء السكري وارتفاع الضغط وفرط شحوم الدم وإيقاف التدخين.

## الاختلاطات:

### اضطرابات النظم وشذوذات النقل:

يمكن تقسيم معظم اختلاطات الـ AMI إلى مشاكل بنيوية أو ميكانيكية أو كهربائية (الجدول 9-9). وتتميز اضطرابات النظم القلبية بحدوث متكرر ضمن الـ AMI، وقد تكون لا عرضية أو تؤدي إلى اضطراب

**الجدول 9-9: اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد**

**ميكانيكية:**
- قصور البطين الأيسر
- قصور البطين الأيمن
- الصدمة قلبية المنشأ

**بنيوية:**
- تمزق جدار حر
- فتحة بين البطينين
- تمزق عضلة حليمية مع قصور تاجي حاد

**كهربائية:**
- اضطرابات نظم:
  - اضطرابات نظم بطيئة
  - انتباذ بطيني
  - اضطرابات نظم متسارعة (بطينية، فوق بطينية)
  - موت قلبي مفاجئ
- شذوذات نقل:
  - حصار قلب من الدرجة الأولى والثانية والثالثة
  - حصار حزيمة وحصار فرع حزمة

**أخرى:**
- التهاب تامور، متلازمة دريسلر

هيموديناميكي واضح. وتحتاج اضطرابات النظم العرضية إلى المعالجة دوماً، في حين أن اضطرابات النظم اللاعرضية يمكن تدبيرها غالباً بشكل محافظ. ويعتبر معظم اضطرابات النظم هذه نتيجة لعملية نقص التروية. إلا أن هنالك عوامل مسرّعة أخرى عكوسة يجب استبعادها مثل اضطرابات الشوارد ونقص الأكسجة والانسمام الدوائي.

تتميز المعقدات البطينية الباكرة والازدواج البطيني والفترات القصيرة من التسرع البطيني غير الثابت (VT) بزيادة نسبة الحدوث في الفترة حوالي الاحتشاء. ومثل هذا الانتباذ قد يزول بشكل فعال عند تطبيق الأدوية المضادة لاضطرابات النظم. لكن بغياب الأعراض، لا يبدو من الضروري اللجوء إلى المعالجة. لا يعتبر وجود انتباذ بطيني متكرر مشعراً لتطور اضطرابات نظم أكثر خباثة، وتترافق المعالجة التجريبية المضادة لاضطرابات النظم مع معدل وفيات أعلى. كثيراً ما تحدث حالات النظم البطيني السببي المتسارع ( بطيء VT) بعد إعادة التوعية الإكليلية الناجح وأيضاً لا تكون بحاجة لمعالجة نوعية.

إن معظم وفيات الـ AMI هي بسبب اضطراب نظم. وتنتج عن VT مستمر أو رجفان بطيني. وقد نجمت النسبة الهامة من تناقص الوفيات بسبب AMI المشاهدة خلال العقدين الماضيين عن تطوير مراقبة قلبية مستمرة والمعالجات الفعالة لحالات VTs. يجب معالجة الرجفان البطيني وVT غير المستقر هيموديناميكياً فوراً بواسطة مزيل الرجفان الكهربائي (200-360 جول). والذي يكون من المنطقي بعده إعطاء الأدوية المضادة لاضطرابات النظم وريدياً ( ليدوكائين، أميودارون) لفترة 24 ساعة. يمكن معالجة الـ VT المستمر والثابت هيموديناميكياً في البدء بالأدوية المضادة لاضطرابات النظم. مع ترك التحويل القلبي الكهربائي electrical cardioversion لحالات اضطرابات النظم المستمرة. يعتبر الـ VT متعدد الأشكال عادة مشعراً لنقص تروية ناكس أو مستمر. وتبرز الحاجة هنا إلى اتباع معالجة مضادة لنقص التروية هجومية. وعندما يحدث رجفان بطيني أو VT مستمر خلال الـ 48 ساعة الأولى بعد AMI، لا يدل على نفس سوء الإنذار الذي يرافق حدوثها في فترة أبعد من المرحلة بعد الـ AMI. تحدث تسرعات النظم فوق البطينية العابرة عادة في حوالي ثلث مرضى الـ AMI، في حين يشكل الرجفان الأذيني حوالي نصف هذه الحالات الشائعة من اضطرابات النظم. يمكن أن يؤدي النظم القلبي المتسارع إلى زيادة شدة نقص التروية ويؤهب للاضطرابات الهيموديناميكية. ويستطب التحويل القلبي الكهربائي الفوري في مثل هذه الحالات. تكون حاصرات بيتا عادة فعالة في السيطرة على معدل الرجفان الأذيني، مع التأكيد على عدم وجود مضاد استطباب لاستخدامها. كذلك تعتبر حاصرات أقنية الكالسيوم فعالة لكن يجب تجنبها لدى مرضى قصور القلب. وقد تمت مناقشة اضطرابات النظم هذه بشكل مطول في الفصل10.

كثيراً ما تختلط اضطرابات النظم البطيئة أيضاً في حالات AMI. إن بطء القلب الجيبي الذي يحدث في الساعات 4-6 الأولى بعد AMI يكون ناجماً عادة عن تحريض المستقبلات الواردة المبهمية القلبية أو نتيجة للأدوية. في حين أن بطء القلب الجيبي الذي يحدث بعد أكثر من 6 ساعات من بدء AMI يكون عادة تظاهرة لسوء وظيفة العقدة الجيبية أو نقص تروية أذينية وغالباً ما يكون عابراً. وما لم يترافق بطء القلب الجيبي مع عدم استقرار هيموديناميكي أو نظم هروب

بطيني خبيث، يمكن ببساطة مراقبته فقط. وعندما تصبح المعالجة ضرورية، يتم إعطاء الأتروبين الوريدي، ويكون الهدف هو تحقيق معدل قلبي يبلغ حوالي 60ضربة/دقيقة مع زوال الأعراض. ويكون استخدام الناظم المؤقت أمراً نادراً.

يمكن أن يؤدي كل من نقص التروية والاحتشاء إلى أذية الجهاز الناقل، وبالتالي يسبب درجات مختلفة من حصار القلب. يمكن أن يؤدي نقص تروية العقدة AV إلى حصار قلب من الدرجة الأولى وحصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (وينكباخ). وغالباً ما تترافق أنماط النظم هذه مع احتشاء عضلة قلبية سفلي ولا يبدو أنها تؤثر على البقيا. في حين يعتبر حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز II اختلاطاً نادراً للAMI (<1٪ من الحالات). وينجم عادة عن أذية جهاز هيس-بوركينج في سياق احتشاء عضلة قلبية أمامي شديد. ويتميز بمعدل عالي للتطور إلى حصار قلب تام (من الدرجة الثالثة) ويشكل استطباباً لوضع ناظم الخطى المؤقت عبر الجلد أو وريدياً. يحدث حصار القلب التام لدى حوالي 5-15 ٪ من حالات AMI، وبسبب مصدر الجريان الدموي الثنائي للجهاز الناقل (من الفروع الحاجزية للشريان الإكليلي الأيمن والأمامي النازل الأيسر). يمكن لهذا النمط من الحصار أن يرافق احتشاء أمامي أو سفلي. وعندما يحدث في سياق احتشاء عضلة قلبية سفلي. يكون الحصار عادة على مستوى العقدة AV، ويترافق عادة مع نظم هروب ثابت. ويميل لأن يكون مؤقتاً (عدة أيام). أما عندما يترافق مع احتشاء أمامي، يصاب عادة جهاز هيس-بوركنج، وعادة ما يكون هنالك نظم هروب بطيني غير مستقر، ويرتفع معدل الوفيات. يحدث الحصار في مستوى واحد أو أكثر من فروع الجهاز الناقل (مثلاً حصار الحزيمة الخلفية أو الأمامية اليسرى، حصار فرع الحزمة الأيمن RBBB أو الأيسر LBBB) عند حوالي 5-10٪ من حالات AMIs. ويكون أكثر شيوعاً في الاحتشاء الأمامي منه في الاحتشاء السفلي. نادراً ما يحتاج الحصار القلبي من الدرجة الأولى أو حصار وينكباخ إلى معالجة، لكن عندما يترافق مع بطء قلبي عرضي، يمكن إعطاء الأتروبين وريدياً. ولا يتم تطبيق ناظم الخطى أبداً تقريباً. وكذلك، لا يحتاج المرضى المصابين بحصار حزيمة خلفية يسرى أو أمامية يسرى معزولة أو RBBB إلى علاج نوعي. ويقترح اللجوء إلى ناظم الخطى لدى مرضى مصابين بحصار ثنائي الحزيمة جديد (LBBB أو RBBB مع حصار حزيمة أمامية يسرى أو خلفية يسرى) ولدى مرضى حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز II، ومرضى حصار القلب التام.

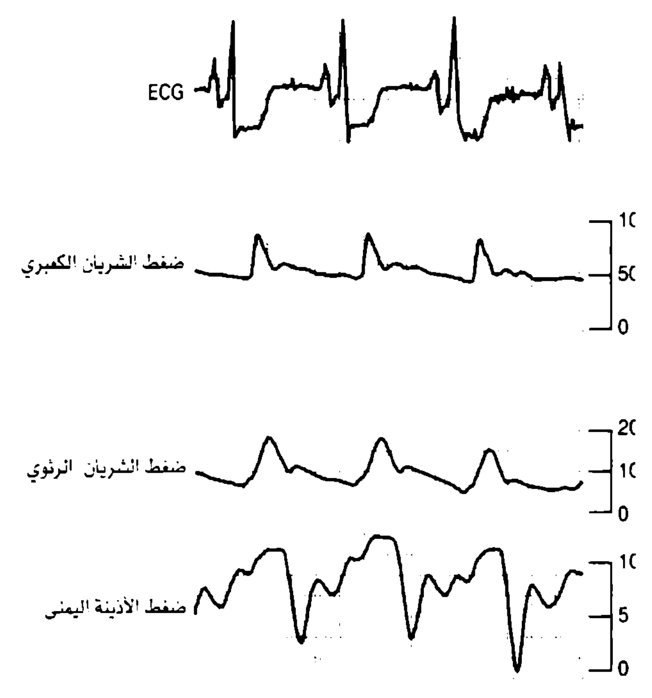
## فشل المضخة:

غالباً ما يكون مرضى AMI الأمامي غير مستقرين هيموديناميكياً، مع حدوث هبوط ضغط جهازي أو احتقان رئوي أو الاثنين معاً. لدى مرضى هبوط الضغط الجهازي المعزول دون احتقان رئوي، يجب استبعاد تأثيرات هبوط الحجم والأدوية. يمكن أن يؤدي إعطاء السوائل بحذر إلى تحسن تالي. يشير تطور الاحتقان الرئوي إلى سوء الإنذار. في حين أن حدوث الاحتقان الرئوي بشكل معزول دون هبوط ضغط قد يكون مرتبطاً بانخفاض المطاوعة البطينية أو سوء الوظيفة الانقباضية البطينية ويستجيب إلى المعالجة بموسعات الأوعية (النتروغليسيرين) والمدرات. في حين يحتاج مرضى هبوط الضغط مع الاحتقان الرئوي إلى المعالجة بالعناصر عضلية الانحياز (مثل الدوبامين والدوبوتامين) وموسعات الأوعية في محاولة لتعزيز النتاج القلبي وعدم تحميل القلب. تعرّف الصدمة قلبية المنشأ cardiogenic shock بوجود زيادة في ضغوط الامتلاء البطيني، وتناقص النتاج القلبي، وهبوط الضغط الجهازي، ونقص إرواء الأعضاء الحيوية (ارتباك، شح بولي، نهايات باردة). وعادة ما يكون هؤلاء المرضى مصابين باحتشاءات كبيرة تشمل أكثر من 40٪ من البطين الأيسر وتملك معدلات وفاة تتجاوز 70٪. قد تكون العناصر عضلية الانحياز وموسعات الأوعية مفيدة، لكن هؤلاء المرضى غالباً ما يكونون بحاجة لوضع مضخة بالون داخل أبهرية من أجل تحقيق استقرار الحالة، رغم أن هذا النمط من المعالجة لم يثبت فعاليته في تحسين البقيا حتى الآن. وتشير الدراسات إلى أن مرضى الصدمة القلبية يمكن أن يستفيدوا من عمليات إعادة التوعية الإكليلية عبر الجلد أو جراحياً بشكل فوري، بحيث تنخفض نسبة الوفيات بحوالي 20٪. قد يكون حل الخثرة غير فعال نسبياً لدى هؤلاء المرضى لأن ضغط الإرواء الإكليلي المنخفض يؤدي إلى تأمين غير كافي للعنصر الحال للخثرة إلى موضع الانسداد الإكليلي.

بسبب الصعوبات في تدبير مرضى القصور القلبي الشديد، كثيراً ما يتم اللجوء إلى المراقبة الهيموديناميكية عبر قثطرة شريان رئوي ذو بالون في قمته (قثطرة سوان-غانز). وقد يكون بالإمكان تحديد ضغط الامتلاء البطيني الأيسر (الضغط الإسفيني الشعري الرئوي) والضغط الوريدي المركزي والنتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية، واستخدامها في توجيه المعالجة (الضغوط الطبيعية كما تظهر في الجدول 3-1). وبسبب زيادة صلابة النسيج العضلي القلبي ناقص التروية، يكون الضغط الإسفيني الشعري الرئوي المثالي لدى مرضى AMI أعلى من الطبيعي، ضمن مجال يبلغ عادة 16-20 ملمز. وتترافق الضغوط الأعلى من ذلك مع وذمة رئوية. يمكن لقثطرة سوان-غانز أن تكون مفيدة أيضاً في تمييز الاختلاطات الميكانيكية للـ AMI (انظر لاحقاً).

## احتشاء البطين الأيمن:

كثيراً ما تترافق الاحتشاءات السفلية للعضلة القلبية مع احتشاءات البطين الأيمن لأن التروية الدموية لهاتين المنطقتين تشتق من الشريان الإكليلي الأيمن. في حين تعتبر احتشاءات البطين الأيمن المعزولة نادرة الحدوث. تؤدي احتشاءات البطين الأيمن إلى صورة سريرية تتضمن هبوط الضغط ورئتين صافيتين (ضغط اسفيني شعري رئوي طبيعي) وارتفاع الضغط الوريدي الوداجي (ارتفاع ضغط القلب الأيسر). وبغياب القياسات الهيموديناميكية، يمكن تشويش احتشاء البطين الأيمن مع هبوط الحجم أو الصمة الرئوية الحادة. وقد يترافق قصور البطين الأيمن الحاد مع نازلة y مسيطرة على مخطط الضغط الأذيني (الشكل 9-10)، وإيجابية علامة كوسماول، وزيادة النبض العجائبي، وكلها علامات تحاكي آفة تامورية. إن وجود احتشاء بطين أيمن كاختلاط لاحتشاء عضلة قلبية سفلي يضع المريض ضمن زمرة ذات معدل وفيات أعلى. يمكن وضع تشخيص احتشاء بطين أيمن عبر إظهار ارتفاع الشدفة ST في الاتجاهات حول القلبية اليمنى (ارتفاع أكثر من 0.1 ميلي فولت في الاتجاه V4R). ولهذا السبب، يجب إجراء ECG على اتجاهات يمنى لدى جميع مرضى الاحتشاءات السفلية. غالباً ما يحتاج تدبير هبوط الضغط لدى مرضى مصابين باحتشاء بطين أيمن إلى تعويض حجم مكثف بالإضافة إلى العناصر عضلية الانحياز (الدوبوتامين). يمكن للمدرات والمعالجة الموسعة للأوعية أن تحرض حدوث هبوط ضغط في هذه الحالة. ومع الوقت غالباً




**الشكل 9-10:** تسجيلات تخطيط القلب الكهربائي ECG والقثطرة الشريانية وقثطرة سوان غانز الموضوعة في السرير لدى مريض مصاب باحتشاء بطين أيمن. هنالك هبوط ضغط. والنتاج القلبي منخفض (مقاساً بتقنية التمديد الحروري- غير ظاهر هنا). تبدو ضغوط الشريان الرئوي طبيعية. وهنالك ارتفاع في ضغط الأذينة اليمنى مع موجة y نازلة مسيطرة.

ما تتحسن وظيفة البطين الأيمن، وربما يكون ذلك مرتبطاً بالتأثيرات الحامية لدوران thebesian.

### الاختلاطات الميكانيكية:

تتضمن الاختلاطات الميكانيكية للـ AMI كلاً من تمزق العضلة الحليمية وVSD وتمزق الجدار البطيني الحر. وعادة ما يتظاهر المرضى المصابين بهذه الاختلاطات بهبوط هيموديناميكي. يؤدي تمزق العضلة الحليمية إلى قصور تاجي حاد. وتؤدي الزيادة المفاجئة في حجم الأذينة اليسرى إلى زيادة واضحة في ضغط الأذينة اليسرى، مما يؤدي إلى وذمة رئوية حادة. وبسبب ترويتها الدموية الأحادية من الشريان الإكليلي الأيمن، تكون العضلة الحليمية الخلفية الأنسية هي الأكثر عرضة للإصابة من العضلة الحليمية الخلفية الوحشية، وتحدث هذه الحالة عادة في سياق احتشاء عضلة قلبية سفلي. يمكن سماع نفخة قمية عالية شاملة للانقباض، لكنها تبهت مع حدوث هبوط الضغط. يمكن التفكير بالتشخيص عند وجود موجات v كبيرة في مخطط الضغط الاسفيني الشعري الرئوي. يعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مشخصاً لهذا الاختلاط. يمكن أن يختلط كلاً من الاحتشاء السفلي والأمامي بحدوث VSD حادة. ويمكن التنبؤ بها عادة بظهور نفخة انقباضية جديدة ذات صوت أجش على أسفل الحافة القصية اليسرى وقد يكون من الصعب تمييزها عن القصور التاجي الحاد. يمكن تأكيد التشخيص بكشف زيادة (خطوة للأعلى) في إشباع الأكسجين في الدم القادم من الأذينة اليمنى إلى البطين الأيمن، مما يعكس تحويلة الدم المؤكسج من البطين الأيسر إلى الأيمن. يسمح تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية بالدوبلر برؤية الجريان غير الطبيعي. إن كلاً من VSD الحاد وتمزق العضلة الحليمية يمكن أن يؤدي إلى حدوث صدمة قلبية المنشأ. تتضمن المعالجة إعطاء العناصر عضلية الانحياز، والموسعات الوعائية ومضخة البالون داخل الأبهري المعاكسة للنبض. وهي بشكل عام وسائل مؤقتة أثناء تحضير المريض للجراحة القلبية الإسعافية من أجل تصحيح VSD أو العضلة الحليمية المتمزقة. يؤدي تمزق الجدار الحر للبطين الأيسر إلى حدوث تدمي تاموري hemopericardium وسطام تاموري وافتراق كهربائي ميكانيكي. تكون البقيا نادرة هنا وتعتمد على التمييز الفوري للآفة وإصلاحها جراحياً. غالباً ما تحدث هذه الاختلاطات الميكانيكية للـ AMI بين اليوم الثالث والخامس بعد بدء الآفة، وتترافق مع معدل وفيات مرتفع جداً، وتكون مجتمعة مسئولة عن حوالي 15٪ من الوفيات الناجمة عن AMI. يبدو أن المعالجة الحالة للخثرة تعجّل من ظهور هذه الاختلاطات لكنها لا تزيد من حدوثها بشكل واضح.

تتطور أم الدم الكاذبة pseudoaneurysm عندما يحدث تمزق جدار حر لكنه يلتئم بالتامور وبحدوث ورم دموي وخثار متعضي. ومع الوقت، تندفع هذه المنطقة للخارج، محافظة على استمرارية جدار البطين الأيسر عبر عنق ضيق. لا يكون جدار أم الدم الكاذبة حاوياً على نسيج عضلي قلبي، بل فقط التامور، ويمكن أن يتمزق. بالمقابل، تشير أم الدم الحقيقية إلى منطقة من العضلة القلبية المحتشية التي تترقق وتتمدد عبر عملية إعادة تشكيل بطيني. تؤدي مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين وإعادة الإرواء الباكر إلى الحد من عملية إعادة التشكيل هذه، وبالتالي تقلل من تشكل أم الدم. تملك أم الدم الحقيقية، قاعدة عريضة، وتكون جدرانها حاوية دوماً على بعض المكونات العضلية القلبية، ونادراً ما تتمزق. غالباً ما تكون أم الدم الكاذبة والحقيقية حاوية على خثرات وتعتبر مصدراً مهماً وفعالاً للصمات الجهازية. تتطور صمات اللمعة في حوالي نصف مرضى الـ STEMI الأمامي والقمي، حتى دون وجود أم دم متشكلة. تؤدي المعالجة المضادة للتخثر عند هؤلاء المرضى باستخدام الهيبارين وريدياً يتلوه الوارفارين الفموي لفترة 3-6 شهور إلى إنقاص خطورة الحوادث الصمية.

يؤدي احتشاء العضلة القلبية عبر اللمعة إلى حدوث تخريش تاموري موضع، وتكون الاحتكاكات التامورية شائعة في الفترة حوالي الاحتشاء. وتبعاً لذلك، يقوم تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية بكشف انصبابات تامورية في حوالي 25٪ من المرضى بعد الاحتشاء القلبي. والغالبية العظمى من هؤلاء المرضى لا تظهر أعراض التهاب التامور، ويكون السطام نادراً جداً. أحياناً قد يحدث ألم تاموري. ويمكن أن يختلط مع ألم نقص تروية صدرية ناكس. تتألف متلازمة دريسلر من التهاب تامور التهابي، وربما مناعي، يترافق مع أعراض جهازية مثل الحمى والدعث، ومع ارتفاع الكريات البيض ومعدل سرعة التثفل بالفحص المخبري. هذه المتلازمة نادرة الحدوث نسبياً وتحدث بعد 1-2 شهر من AMI. وتعتبر المعالجة بالجرعات العالية من الأسبرين هي المعالجة المثالية. وتكون الستيروئيدات القشرية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مضادات استطباب نسبية في الشهر الأولى بعد AMI، وذلك بسبب تداخلها مع عملية اندمال العضلية القلبية.

## التدبير بعد الاحتشاء:

لدى المرضى الذين نجوا من AMI، يمكن للراحة طويلة الأمد في السرير أن تكون ضارة ويشجع على التحريك الباكر. وتزاد الفعالية تدريجياً بعد الـ24 36 ساعة الأولى. وذلك ضمن برنامج إعادة تأهيل قلبي متدرج موضوع مسبقاً. وبعد AMI غير مختلط، يمكن للمرضى أن يكونوا قادرين على التخريج إلى المنزل بعد 4-7 أيام. ويمكن للمرضى الذي خضعوا لعملية تصنيع وعائي/تركيب ستنت باكرة والذين يتمتعون بوظيفة انقباضية بطينية يسرى جيدة أن يتخرجوا بسرعة أبكر. في حين أن المرضى غير المعالجين بإعادة توعية إكليلية عبر الجلد يجب أن يخضعوا إلى اختبار جهد تحت أعظمي قبل تخريجهم لتمييز المرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة بحوادث نقص تروية ناكسة. ويجب تحويل هؤلاء المرضى إلى القثطرة القلبية وتقنيات إعادة التوعية. يجب متابعة وسائل تعديل عوامل الخطورة بشكل هجومي، مع بدء معالجة مخفضة للشحوم عندما يكون الوضع مناسباً، مع استشارة المرضى فيما يخص العادات الغذائية وإيقاف التدخين والمطاوعة الدوائية. بعد التخريج يمكن للمرضى أن يزيدوا من مستويات الفعالية تدريجياً خلال عدة أسابيع. ويتم إجراء اختبار جهد قياسي محدد بالأعراض بشكل عام بعد 4-6 آسابيع من AMI من أجل تقييم السعة الجهدية وفعالية الأدوية وعتبة نقص التروية. وقد يكون الانخراط في برنامج إعادة تأهيل قلبي سابق مفيداً للعديد من المرضى، ليس فقط في إدخال الجهد ضمن فعالياتهم اليومية، بل أيضاً من أجل مراقبة المرضى للعلامات الباكرة لنقص التروية الناكس ومن أجل تأمين معلومات حول تعديل عوامل الخطورة، وتأمين دعم عاطفي للمرضى خلال طور الشفاء من المرض.

### آفـــاق مستقبليـــة

1. تقييم إضافي لاستخدام وسلامة الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ومثبطات الغليكوبروتينات IIb/IIIa كمعالجة متممة لحل الخثرة لدى مرضى STEMI.
2. تقييم إضافي لفعالية وسلامة الستنتات المغطاة (الرابامايسين، التاكروليموس، التاكسول) في منع إعادة التضيق لدى المرضى الخاضعين لتقنية إعادة التوعية الإكليلية عبر الجلد.
3. تقييم فعالية وسلامة معالجة نقل المورثات عبر تسريب عوامل النمو (عامل النمو الظهاري الوعائي، عامل نمو مصورات الليف الأساسي) ضمن الدوران الإكليلي لتحريض التكون الوعائي، أو أنزيم تركيب أوكسيد النتريك من أجل استعادة الوظيفة الظهارية، لدى مرضى الداء الشرياني الإكليلي الشديد.
4. تقييم ارتباط CD40/CD40 كمشعر للخثار في المتلازمات الإكليلية الحادة.

# الفصل 10

# اضطرابات النظم القلبي

يتشكل الغشاء الخلوي للخلية العضلية (الغمد الليفي العضلي sarcolemma) من طبقة فوسفوليبيدية مضاعفة تحتوي على العديد من الأقنية التي تسمح بالحركة الانتقائية للجزيئات المشحونة (الشوارد ions) إلى داخل وخارج الخلية. وبالتالي تؤدي الممالات الكهربائية والتيارات الشاردية الناتجة إلى الحفاظ على كمون potential راحة كهربائي عبر الغشاء الخلوي وإنتاج كمون عمل استجابة لنزع الاستقطاب الكهربائي electrical depolarization في الخلية. وفي النسيج القلبي، ينتقل نزع الاستقطاب هذا بسرعة من خلية إلى أخرى بمساعدة اتصالات داخل خلوية مختصة (أقراص مندمجة intercalated discs). هنالك خلايا مختصة في القلب تسمح بإنشاء وتنظيم نبضات كهربائية ونقل هذه النبضات بسرعة إلى العضلية القلبية، بحيث تسمح لملايين الخلايا القلبية بالعمل معاً كوحدة واحدة منظمة متزامنة. ويؤدي الاضطراب في أي موقع ضمن هذا الجهاز إلى إنشاء وانتشار غير طبيعي للنبضات الكهربائية، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج أنماط شاذة من النظم القلبي (اللانظميات أو اضطرابات النظم arrhythmias) أو شذوذ في النقل الكهربائي (حصار قلبي heart block). وقد أدت التطورات في فهم منشأ هذه الاضطرابات إلى تطوير معالجات أكثر تأثيراً، دوائية وغير دوائية.

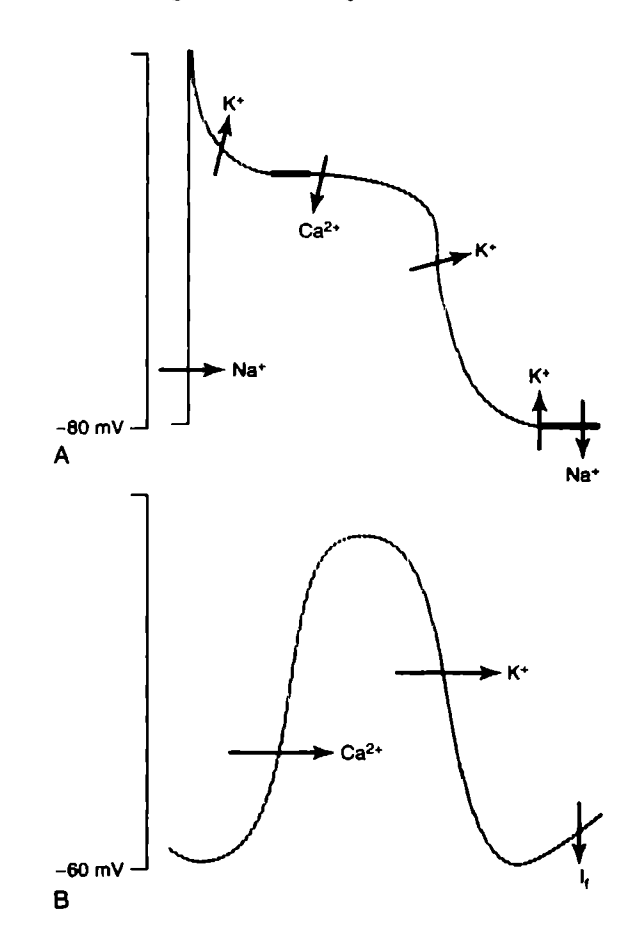
## آليات نشوء اضطرابات النظم:

### كمون العمل القلبي والنقل القلبي الطبيعي:

يمكن تسجيل الفعالية الكهربائية لخلية قلبية مفردة بمساعدة مساري مجهرية وتظهر أن كمون الراحة لخلية عضلية هو بين -80 وحتى -90 ميلي فولت. يتم الحفاظ على كمون الراحة هذا عن طريق تراكم البوتاسيوم داخل الخلية وإزالة الصوديوم من داخل الخلية بواسطة مضخة Na+ - K+ -ATPase التي تحتاج إلى طاقة. وعندما يتم زوال استقطاب خلية عضلية إلى مستوى عتبة محدد (كمون العتبة threshold potential)، ينتج كمون العمل نتيجة لسلسلة معقدة من الانحرافات الشاردية (الشكل 10-1 A). يمكن تقسيم كمون العمل إلى خمس أطوار. يشير الطور 0 إلى نزع استقطاب بدئي سريع يتوسطه زيادة نفوذية الغمد العضلي لشوارد الصوديوم. يتلوه الطور 1 وهو طور إعادة استقطاب بدئي سريع ينجم عن حركة البوتاسيوم إلى خارج الخلية. يتحدد الطور المنبسط (الطور 2) لكمون العمل بشكل رئيسي بحركة شوارد الكالسيوم نحو الداخل، وكذلك بحركة الصوديوم والكلور والبوتاسيوم. يؤلف الطور 3 طور إعادة الاستقطاب في كمون العمل ويكون نتيجة لحركة شوارد البوتاسيوم إلى خارج الخلية. ويشير الطور 4 من كمون العمل إلى جريان البوتاسيوم إلى الخارج والصوديوم إلى الداخل ويؤدي إلى نزع استقطاب تدريجي للخلية من كمون الراحة إلى كمون العتبة (الشكل 10-1 B). وخلال كمون العمل مع فترة قصيرة بعده، تكون هنالك فترة زمنية لا يستطيع فيها مقدار كافٍ من تحريض زوال الاستقطاب إثارة كمون عمل. تسمى هذه الفترة بفترة العصيان المطلق absolute refractory period، وغالباً ما تكون مرتبطة بأمد الطور الثالث من كمون العمل.

يختلف مظهر كمون العمل في خلايا العقدة الجيبية والعقدة الأذينية البطينية (AV) عن مظهره في الخلايا العضلية النموذجية. حيث أن كمون الراحة الطبيعي لهذه الخلايا يكون أكبر (-60 ميلي فولت) والضربة البدئية لزوال الاستقطاب أبطأ ومعتمدة على الكالسيوم، ويكون الطور 4 أكثر وضوحاً. إن انحدار نزع استقطاب الطور 4 هو الذي يحدد المعدل القلبي الذي يزال استقطاب خلية بشكل عفوي عنده (التلقائيةautomaticity) حتى يصل إلى كمون العتبة. ومن ثم يتم إنشاء كمون عمل تم نقله إلى الخلايا المحيطة. وتتميز العقدة الجيبية عادة بأسرع طور 4 وبالتالي تقوم بدور ناظم الخطى pacemaker الطبيعي المعتاد للقلب، وتنتج معدلاً للتقلص (معدل القلب) يبلغ 60-100 ضربة /د. وعندما تفشل العقدة الجيبية. تتمتع العقدة AV بثاني أسرع معدل ناظم خطى (حوالي 50 ضربة/د). في حين تملك الخلايا العضلية البطينية طور نزع استقطاب 4 بطيء وتؤدي إلى نظم قلبي بين 30-40 ضربة/دقيقة عند فشل نواظم الخطى الأعلى. وعندما تقوم بؤرة ناظم خطى سفلية بإنشاء ضربة مناسبة في سياق إبطاء بؤرة أعلى، تسمى هذه الضربة ضربة هروب escape beat (إذا كانت مفردة) ونظم هروب escape rhythm (إذا كانت مستمرة).

يملك الجهاز العصبي الذاتي تأثيرات هامة في إنشاء وانتشار النبضات القلبية. وتعتبر العقدة الجيبية والأذينية البطينية من أكثر المناطق غنى بالتعصيب في القلب وأكثرها تأثراً بتبدلات المقوية العصبية الذاتية. يؤدي التحريض الودي (سواءً كان مباشراً من النهايات العصبية الودية في القلب أو غير مباشر بتأثير الكاتيكول أمينات الجائلة في الدوران) إلى زيادة معدل القلب عن طريق زيادة طور 4 لزوال الاستقطاب وكذلك إلى زيادة سرعة النقل داخل الخلوي. ويملك التحريض نظير الودي تأثيرات معاكسة. يتم تنظيم المقوية المبهمية بشكل جزئي عبر مستقبلات الضغط baroreceptors في الجيب السباتي carotid sinus، الذي يتوضع عند تفرع الشريان السباتي الباطن والظاهر ويستجيب لازدياد الضغط الدموي بأن يؤدي إلى زيادة الناتج المبهمي، الأمر الذي يؤدي إلى تناقص معدل القلب وسرعة النقل العقيدي AV.




**الشكل 10-1**: إنشاء كمون العمل القلبي. A= كمون العمل البطيني مع تيارات شاردية مسيطرة. B= كمون عمل العقدة الجيبية مع تيارات شاردية مسيطرة. راجع النص للتفاصيل. Ca+2 = الكالسيوم. If = تيار مفعل بفرط الاستقطاب. K+= البوتاسيوم. mV= ميلي فولت. Na+ = الصوديوم.

تبدأ النبضة القلبية الطبيعية في العقدة الجيبية الأذينية، وتمر عبر الأذينات إلى العقدة AV، حيث تبطئ. ومن ثم تستمر عبر جهاز هيس - بوركينج إلى العضلية القلبية البطينية، حيث تنتهي موجة زوال الاستقطاب بسبب عدم بقاء نسيج إضافي ليزال استقطابه. ويحدث المزيد من النقل فقط بعد تشكل نبضة جديدة في العقدة الجيبية الأذينية.

## نشوء أنماط نظم شاذة:

رغم أن الآلية الدقيقة لحدوث اضطراب نظم ما لا تزال غير معروفة، إلا أن معظم حالات اضطراب النظم يمكن أن توصف بأنها إما شذوذات في تشكل النبضة أو شذوذات في نقلها (الجدول 10-1). حيث أن الشذوذات في تشكل النبضة تؤدي إلى معدل سريع غير مناسب لإنشاء نبضات من قبل خلايا ناظم الخطى الجيبي الطبيعي أو من قبل بؤر نواظم خطى هاجرة. وقد يحدث ذلك بغياب محرض نوعي، لكنه غالباً ما يحدث في سياق نقص تروية أو شذوذات أخرى تصيب العضلية القلبية وكثيراً ما تكون نتيجة لزيادة طور 4 لنزع الاستقطاب (زيادة التلقائية). وقد تحدث حالات إزالة استقطاب

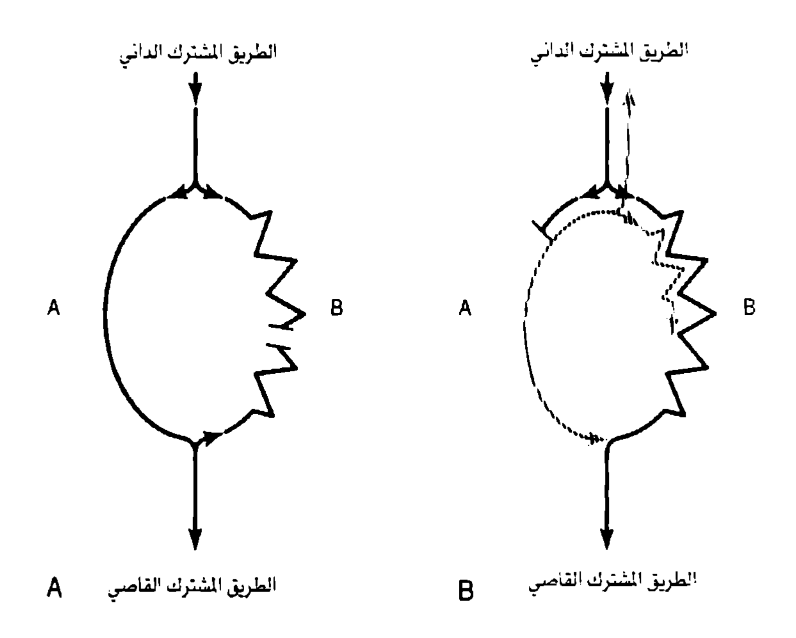
**الجدول 10-1: نشوء اضطرابات النظم**

| آليـة اضطـراب النظـم | أمثلة |
|---|---|
| **شذوذات تشكيل النبضة** | |
| زيادة التلقائية | معقدات باكرة أذينية، ووصلية، وبطينية |
| | تسرع قلب أذيني هاجر |
| | نظم وصلي متسارع |
| | نظم بطيني سببي متسارع |
| | خارجة انقباض |
| إطلاق التلقائية | بعض أشكال تسرع القلب البطيني (RVOT) |
| | حالات ما بعد زوال الاستقطاب الباكرة (torsades de pointes) |
| | حالات ما بعد زوال الاستقطاب المتأخرة (نظم الانسمام بالديجوكسين) |
| **شذوذات نقل النبضة** | |
| حصار القلب | حصار مخرج العقدة الجيبية |
| | حصارAV من الدرجة الأولى والثانية والثالثة |
| إعادة الدخول | تسرع قلبي لعود الدخول الـAV-العقيدي |
| | تسرع قلب لعود الدخول AV باستخدام طريق إضافية (WPW) |
| | رجفان أذيني |
| | رفرفة أذينية |
| | معظم أشكال تسرع القلب البطيني |
| | الرفرفة والرجفان البطيني |

**AV= أذينية بطينية، RVOT= مسير مخرج البطين الأيمن، WPW= وولف-باركنسون-وايت**

باكرة مفردة أذينية أو بطينية عبر هذه الطريقة. كما أن بعض أنماط النظم المستمرة الثابتة (مثل تسرع القلب الأذيني المنتبذ. والنظم البطيني الذاتي أو الوصلي المتسارع. وبعض أشكال تسرع القلب البطيني VT ) يمكن أن تؤدي إلى زيادة التلقائية.

هنالك شكل ثاني من شذوذ تشكل النبضة هو إطلاق التلقائية triggered automaticity. والذي يحدث في سياق الفترات ما بعد زوال الاستقطاب الشاذة. فهذه الفترات هي تذبذب للكمون الغشائي يمكن أن تصل مستوى العتبة، وبالتالي تؤدي إلى نشوء كمون عمل تالي. لا تحدث بشكل عفوي. بل على العكس، يتحرض بدؤها بواسطة تفعيل سابق للقلب. إن فترات ما بعد زوال الاستقطاب التي تحدث خلال كمون العمل تسمى فترات ما بعد زوال الاستقطاب الباكرة. هذه الفترات الباكرة تحدث في سياق معدلات القلب البطيئة أو بعد توقف موجز. وتتسارع بنقص بوتاسيوم الدم أو حصار أقنية الكالسيوم. وتترافق مع تطاول QT على سطح مخطط القلب الكهربائي. وغالباً ما تكون مسئولة عن آلية torsades de pointes المحدثة دوائياً ( وهي شكل من VT متعدد الأشكال). تحدث فترات ما بعد زوال الاستقطاب المتأخرة بعد أن تتم عودة استقطاب الغشاء بشكل كامل. وتكون أكثر وضوحاً في معدلات القلب السريعة. ويسهل حدوثها في حالات فرط الحمل داخل الخلوي بالكالسيوم، وتكون مسئولة عن الآلية التي تستبطن معظم أنماط نظم الانسمام بالديجوكسين.




**الشكل 10-2**: آلية إعادة الدخول. تحتاج عملية إعادة الدخول إلى طريقين مختلفين ذوي صفات إعادة استقطاب ونقل متمايزة. A= تدخل النبضة إلى الطريقين وتنتقل بسرعة إلى أسفل الطريق A وببطء إلى أسفل الطريق B. وعندما تصل إلى القسم المشترك البعيد من الطريق. تتقدم نحو البعيد بالإضافة إلى عودتها راجعة في الطريق B. حيث يتم إخمادها بسبب تصادمها مع موجة زوال الاستقطاب الأمامية النازلة في هذه الطريق. B= زوال استقطاب باكر يدخل الطريقين لكن يتم إيقافه (حصاره) في الطريق A. بسبب بطء عودة الاستقطاب في هذا الطريق. تسافر الموجة للأسفل عبر الطريقB (نقل بطيء ونزع استقطاب سريع) إلى القسم المشترك البعيد من الطريق. حيث تتقدم نحو البعيد بالإضافة إلى عودتها راجعة في الطريق A. ومن ثم تخضع لزوال استقطاب كامل وتصبح قادرة على النقل في الاتجاه المعاكس. مما يسمح للنبضة بأن تعود وتدخل إلى العروة وتنتج نظماً مرتداً.

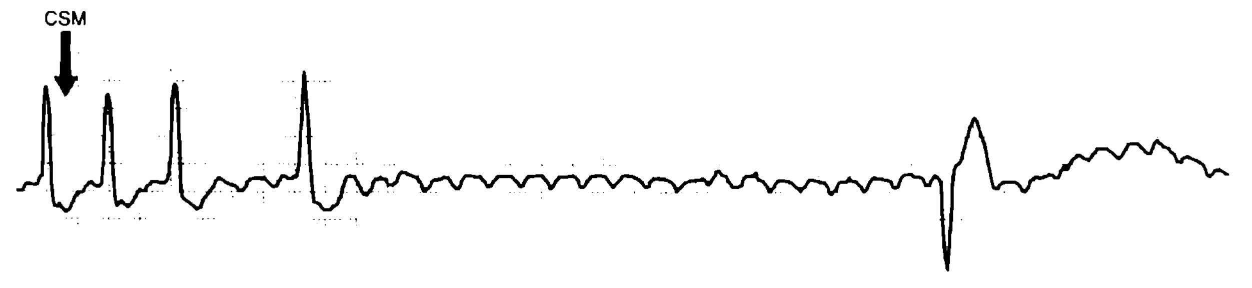
قد تؤدي الشذوذات في نقل النبضة إلى تأخير أو تسريع النقل وتشكل الركيزة لعملية إعادة الدخول reentry. وهي الآلية الأكثر شيوعاً لاضطرابات النظم الهامة سريرياً. قد يؤدي تأخير النقل عبر العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج إلى حصار قلب عابر أو مستمر، وقد يترافق مع بطء قلبي عرضي. وأحياناً، يمكن للنقل من الأذينات إلى البطينات أن لا يتبع الطريق المعتاد عبر العقدة AV، بل يتم بواسطة جسر شاذ في النسيج العضلي القلبي. وهو ما يسمى بالطريق اللاحقة أو الطريق المجازة. وتكون هذه الطرق المجازة قادرة على نقل النبضات أسرع من العقدة AV وتؤدي إلى نزع استقطاب باكر (استثارة باكرة) للبطينات يتظاهر بشذوذات تخطيطية قلبية مميزة وتسرعات نظم بعودة الدخول (انظر لاحقاً).

تؤمن طريقة عودة الدخول وسيلة يمكن للموجة البدئية من زوال الاستقطاب أن تنتشر عبرها بشكل مستمر وبأسلوب تبادلي. ومن أجل حدوث عودة الدخول. يجب تأمين عدة شروط. أولاً، يجب أن يكون هنالك طريقي نقل مختلفين ومتميزين. ثانياً، يجب أن يكون هنالك حصار أحادي الاتجاه في أحد الطريقين. ثالثاً، يجب أن يكون هنالك نقل أبطأ أسفل الطريق الآخر. ويمكن تحقيق هذه الشروط عندما يكون هنالك انسداد تشريحي للنقل يحدث في أحد الطريقين أو عندما يحدث حصار وظيفي يسبب الاختلافات في صفات النقل ومقاومة الطريقين. على سبيل المثال. في الشكل 10-2 يوجد طريقين مميزين. تقوم الطريق A بالنقل بسرعة لكن تملك فترة مقاومة أطول نسبياً. في حين أن الطريق B تقوم بالنقل ببطء لكنها تتميز بفترة مقاومة أقصر نسبياً. في الحالة العادية (راجع الشكل 10-2 A) تدخل نبضة إلى الطريقين عبر الطريق المشترك القريب. يحدث النقل للأسفل بسرعة في الطريق A، وعندما يصل إلى الطريق المشترك البعيد. يستمر باتجاه البعيد بالإضافة إلى عودته بالطريق الراجع للأعلى عبر الطريق B حتى يصطدم مع النبضة النازلة البطيئة التي تسير نحو الأسفل في هذا الطريق ويتم إخمادها. قد يبدو سطح الـ ECG طبيعياً، دون دلائل على ثنائية الطريق. عندما يتطور زوال استقطاب باكر، يدخل أيضاً إلى الطريقين عبر الطريق المشترك القريب. وإذا حدث زوال الاستقطاب هذا باكراً بشكل كاف، قد يكون غير قادر على النقل للأسفل ضمن الطريق A بسبب فترة المقاومة الطويلة في هذا الطريق (الشكل 10-2 B). وبالتالي تسير النبضة للأسفل عبر الطريق B (التي تملك فترة مقاومة قصيرة) وتصل إلى الطريق المشترك البعيد، حيث تستمر بسيرها نحو البعيد. لكن بسبب أن الطريق B تقوم بالنقل ببطء نسبياً، لذلك وفي الوقت الذي تصل فيه النبضة إلى القسم البعيد من الطريق A، لا يعود هذا الطريق B مقاوماً وتنتقل النبضة فيه بسرعة بالاتجاه الراجع نحو الأعلى في الطريق A، لتعود وتدخل العروة عبر الطريق B، وتنتقل بالطريق الراجع نحو الأعلى باتجاه الطريق المشترك القريب. إذا حدثت دورة إعادة الدخول في العقدة الأذينية البطينية، يظهر تخطيط القلب الكهربائي الناتج معقداً باكراً يسبب بدء تسرع قلبي، وقد نشاهد موجات P بالطريق الراجع.

يمكن لإعادة الدخول أن تحدث في أية نقطة على طول الجهاز الناقل الطبيعي، بما فيه العقدة الجيبية الأذينية، والعقدة AV والنسيج العضلي القلبي الأذيني أو البطيني. كما أنها قد تحدث في بؤر صغيرة جداً ضمن النسيج القلبي مثل العقدة AV (دارة إعادة دخول مجهرية) أو تصيب طرق مميزة تشريحياً مثل الطريق المجازة (دارة إعادة دخول عيانية).

## مقاربة المريض المشكوك بإصابته باضطرابات نظم:

إن العديد من اضطرابات النظم (إن لم يكن معظمها) يحدث بشكل متقطع، ويراجع المريض عادة الطبيب بقصة نوبة سابقة لكن دون وجود اضطراب نظم في وقت تقييمه. لذلك، إن الشك بوجود مشكلة اضطراب نظم، إضافة إلى ضرورة وإسعافية المزيد من التقييم، يجب أن يتم غالباً بالاعتماد على القصة لوحدها. ويعتبر كل من الخفقان والغشي وما قبل الغشي والدوار والألم الصدري وأعراض قصور القلب هي القسم الأعظم من الشكاوي لدى مرضى المصابين باضطرابات نظم. يشير الخفقان Palpitation إلى الإدراك الحسي لضربة قلبية سريعة أو غير نظامية. إن تمييز النمط




**الشكل 10-3:** تمسيد الجيب السباتي (CSM) خلال رفرفة أذينية مع ما ينجم عن ذلك من إظهار موجات الرفرفة المستبطنة.

(منتظم أو غير منتظم، متقطع أو مستمر) ومعدل الخفقان عن طريق جعل المريض ينقر بإصبعه على الطاولة حسب نظم الخفقان يمكن أن يساعد في تحديد المسبب. على سبيل المثال، غالباً ما تكون الضربات الهاربة الحادثة أحياناً نتيجة لضربات أذينية أو بطينية باكرة. في حين أن فترات من الضربات القلبية السريعة غير المنتظمة قد تعكس رجفان أذيني انتيابي. إن إدراك الخفقان لا يرتبط دوماً مع اضطرابات النظم، حيث أن بعض المرضى قد يصابون بتسرعات نظم دون خفقان، في حين أن هنالك مرضى آخرين يتظاهرون بخفقان دون وجود اضطرابات نظم. ويمكن تأكيد العلاقة بين الأعراض واضطراب نظم فقط عند إجراء تسجيل للـ ECG متزامن مع توثيق الأعراض الحادثة (انظر لاحقاً). يشير الغشي syncope إلى فقدان مفاجئ وعابر للوعي. إن الحصول على قصة كاملة حول الحوادث الحاصلة مباشرة قبل وبعد نوبة غشي يمكن أن يؤدي إلى اقتراح تشخيص لدى الغالبية العظمى من المرضى والذين يتم تحديد التشخيص لديهم في آخر الأمر (انظر لاحقاً). قد يكون الألم الصدري تظاهرة للخفقان أو قد يعكس نقص تروية قلبية محدث باضطراب النظم. غالباً ما يكون الدوار وما قبل الغشي أعراض من منشأ غير قلبي. لكنها قد تكون نتيجة لاضطرابات نظم متسارع أو متباطئ. يمكن لهذه الأنماط من النظم أيضاً أن تؤهب أو تزيد من شدة قصور القلب الاحتقاني. ومن الضروري معرفة فيما إذا كان هنالك قصة سابقة لآفة قلبية. حيث أن المرضى المصابين باعتلال عضلة قلبية أو احتشاء عضلة قلبية سابق ويتظاهرون حالياً بخفقان أو غشي كثيراً ما يشيرون إلى تسرعات نظم بطينية، في حين أن المرضى المصابين بآفة دسامية قلبية أو ارتفاع ضغط شرياني يشيرون غالباً إلى رجفان أذيني. ومن الضروري أيضاً ملاحظة وجود قصة عائلية للآفة القلبية (اعتلال عضلة قلبية توسعي أو ضخامي، سبل مجازة، موت قلبي مفاجئ SCD، متلازمة QT طويلة).

بالإضافة إلى ملاحظة معدل النبض والنظم، يفيد الفحص الشامل في تمييز وجود دلائل على آفة قلبية مستبطنة. وعندما يتم فحص المرضى خلال نوبة اضطراب نظم، قد نجد العديد من المعايير التي تشير إلى طبيعة اضطراب النظم. حيث أن دلائل الافتراق الـ AV تقترح اضطراب نظم بطيني وتتضمن شدة متبدلة للـ S1 (بسبب التبدلات في الفاصلة PR) وموجات a شكيمة متقطعة في النبضان الوريدي الوداجي (بسبب تقلص الأذينة اليمنى أمام دسام مثلث الشرف مغلق)، وأصوات متنافرة النغمات (نتيجة لحدوث الانقباض الأذيني خلال فترات مختلفة من الدورة القلبية، بحيث تحدث S3 وS4 متقطعة). يمكن للـ S2 أن ينقسم بشكل واسع أو عجائبي عند تطور حصار فرع حزمة خلال اضطراب نظم. وبالرغم من ذلك، لا تعتبر هذه الموجودات مشخصة لمصدر بطيني لاضطراب النظم لأن حصارات فروع الحزمة و(نادراً) الافتراق الأذيني البطيني يمكن أن تحدث خلال تسرعات القلب فوق البطينية أيضاً.

عادة ما يكون الـ ECG المجرى خلال اضطراب النظم مشخصاً. فعند عدم مشاهدة موجات P جيداً، يمكن أن يؤدي تحريك اتجاهات الأطراف إلى موضع جانب قصي (اتجاهات لويس) أو استخدام مسرى داخل مريئي (يوضع ضمن المري على بعد حوالي 40 سم بواسطة أنبوب أنفي معدي) أن يساعدان في تمييز الفعالية الأذينية. وعند المرضى الذين يراجعون بتسرع نظم فوق بطيني مستقر هيموديناميكياً، يمكن لتمسيد الجيب السباتي أو المعالجة الدوائية بالأدينوزين أو الفيراباميل آن تبطئ أو تسبب حصار النقل في العقدة AV وتسمح بتمييز النظم المستبطن. يتم إجراء تمسيد الجيب السباتي مع كون المريض بوضعية الاستلقاء عبر تطبيق ضغط خفيف لفترة 5-10 ثواني فوق النبض السباتي عند زاوية الفك السفلي. ويجب أن يؤدي الاختبار الناجح إلى إبطاء المعدل البطيني (الشكل 10-3). وعند عدم ملاحظة أي تأثير، يمكن إجراء التمسيد فوق النبض السباتي المقابل. ولا يجب إجراء هذا الاختبار عند وجود حفيف سباتي (نفخة سباتية). لسوء الحظ يمكن للعديد من المرضى أن يراجعون بعد زوال اضطراب النظم. وبالرغم من ذلك، قد تكون هنالك معايير على تخطيط القلب أثناء الراحة. تعتبر موجة دلتا مشخصة لمتلازمة وولف-باركنسون-وايت (WPW)، التي تترافق مع نظميات إعادة دخول AV ورجفان أذيني. ويؤدي وجود دلائل على احتشاء عضلة قلبية سابق إلى رفع احتمال تسرعات القلب البطينية.

بسبب الطبيعة المتقطعة لاضطرابات النظم، يمكن لأجهزة التسجيل طويل الأمد أن تكون أكثر فعالية من ECG مفرد في كشف اضطراب النظم تخطيطياً. تقوم أجهزة مراقبة ECG المتنقلة (هولتر) بتسجيل مستمر للنظم وتكون مفيدة في المرضى المصابين بنوب متكررة من أعراض اضطراب النظم المفروضة. هنالك أجهزة مراقبة يتم تفعيلها من قبل المريض أو أجهزة تسجيل ذات عروة، هذه الأجهزة يمكن للمريض أن يرتديها لعدة أسابيع وتعطي مراقبة مستمرة لنظم القلب لدى المريض. وعند حدوث الأعراض، يمكن للمريض تفعيل الجهاز، والذي يقوم عندها ولوحده بتسجيل النظم الحادث خلال عدة دقائق قبيل وبعد الحادثة (ظهور الأعراض). يفيد هذا النمط من المراقبة إذا كان المريض يصاب بأعراض غير متكررة. بالنسبة للمرضى الذين تكون أعراضهم غير متكررة بشكل واسع. يمكن وضع جهاز مراقبة قابل للزرع تحت الجلد في جدار الصدر، ويستطيع هذا الجهاز البقاء في مكانه لعدة شهور. يقوم المريض بتفعيل الجهاز عند حدوث الأعراض ومن ثم يتم نقل النظم المسجل بواسطة الهاتف إلى مركز

مراقبة مركزي. إن جميع هذه الأجهزة تفيد في تشخيص اضطرابات النظم، وتحديد العلاقة (إن كانت موجودة) بين أعراض المريض واضطراب نظم، ومراقبة فعالية معالجة مضادة لاضطراب النظم، وتقييم عمل ناظم خطى صنعي. وعندما تكون أعراض المريض مرتبطة بالجهد، قد يكون من المفيد إجراء اختبار جهد.

يتم إجراء اختبار طاولة الانحدار برفع الرأس head-up tilt-table testing عبر ربط مريض إلى طاولة قابلة للانحدار، ومن ثم إمالة الطاولة 60-80 درجة شاقولياً لفترة 15-60 دقيقة. تؤدي هذه العملية عند مرضى الغشي العصبي القلبي المنشأ أحياناً إلى ظهور الأعراض. وتتضمن الآلية المفترضة هنا انخفاض الامتلاء البطيني بتأثير الوضعية، مما يؤدي إلى زيادة المقوية الودية مع ازدياد تالي في قوة التقلص البطيني. يتم تحسس هذا التقلص المتزايد من قبل مستقبلات ميكانيكية في القلب والتي تؤدي بشكل انعكاسي إلى زيادة المقوية المبهمية وسحب المقوية الودية، الأمر الذي يؤدي إلى هبوط ضغط وبطء قلبي. إن حساسية هذا الاختبار تقارب 85٪، مع معدل إيجابية كاذبة منخفض نسبياً (<15٪). ويمكن زيادة النتاج التشخيصي لهذا الاختبار عن طريق إعطاء إيزوبروترنول وريدياً.

تجرى الدراسات الكهربائية الفيزيولوجية EP الجارحة عبر تسجيل الفعالية الكهربائية للقلب من خلال مساري توضع بشكل مدروس داخل حجرات الأذينة والبطين الأيمن. قد يفيد هذا الاختبار لدى مجموعة من المرضى يشك بإصابتهم باضطرابات نقل في العقدة الجيبية أو العقدة AV. وقد تفيد النتائج في تحديد آلية الحصار القلبي وتقرير الحاجة لزرع ناظم خطى دائم. كما تستخدم دراسات EP بشكل أكثر شيوعاً في تقييم المرضى المعروفين بإصابتهم باضطرابات نظم أو المصابين بالغشي والذين يشك لديهم بكون تسرعات النظم هي السبب. يمكن إعادة إنتاج كلاً من تسرعات القلب فوق البطيني وتسرعات القلب البطيني عن طريق التحريض الكهربائي المبرمج. وقد يتم تكرار الاختبار من أجل تقييم فعالية المعالجة الدوائية في كبح تسرعات النظم. كذلك، قد تكون الدراسات الكهربائية الفيزيولوجية علاجية. وعندما يتم تحديد مصدر اضطراب النظم، يمكن استخدام تيار كهربائي من أجل اجتثاث الطريق أو البؤرة الشاذة ومنع نكس اضطرابات النظم.

## تدبير اضطرابات النظم القلبي:

عند البدء بمعالجة أي اضطراب نظم، يجب أخذ عدد من العوامل السريرية بعين الاعتبار. وتتضمن كلاً من طبيعة اضطراب النظم النوعي، والسياق الذي يحصل خلاله اضطراب النظم، ونتائج هذا الاضطراب، وعوامل الخطورة الفعالة للمعالجة. هنالك اضطرابات نظم معينة (مثل VT) يمكن أن تسبب عدم استقرار هيموديناميكي أو SCD وتحتاج إلى معالجة هجومية من أجل منع حدوث النكس. في حين أن هنالك اضطرابات نظم أخرى تعتبر مستقرة هيموديناميكياً لكنه تسبب أعراضاً غير محتملة (مثل الخفقان والدوار) وأيضاً يجب كبحها. وهنالك اضطرابات نظم معينة لا تشكل مشكلة في الواقع لكن يجب معالجتها لمنع حدوث الاختلاطات على المدى الطويل (مثلاً منع الصدمة في الرجفان الأذيني). يمكن للحالة التي يحدث اضطراب النظم في سياقها أن تحدد الحاجة إلى المعالجة. على سبيل المثال، نادراً ما ينكس الرجفان البطيني الحادث في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد إذا تم علاج عملية نقص التروية المستبطنة ولا نكون بحاجة إلى معالجة خاصة لاضطراب النظم بحد ذاته. بالمقابل، غالباً ما ينكس VF الحادث بغياب نقص تروية حاد ويحتاج إلى معالجة هجومية. كما أن اضطرابات النظم التي تكون جيدة التحمل ولا تحتاج إلى معالجة لدى مرضى ذوي قلوب طبيعية بنيوية يمكن أن لا يتم تحملها على الإطلاق لدى مريض مصاب بضعف في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر أو آفة قلبية دسامية وتحتاج إلى معالجة هجومية في مثل هذه الحالات. يمكن لبعض اضطرابات النظم أن تكون ثانوية تالية لآفة مرضية مستبطنة. حيث أن هنالك شذوذات استقلابية (نقص بوتاسيوم الدم، نقص مغنزيوم الدم، نقص الأكسجة، فرط نشاط درقي) وآفات حادة (قصور قلب احتقاني، خمج، فقر دم) يمكن أن تؤهب لاضطرابات النظم، وكذلك الانزعاج العاطفي وبعض أنواع الطعام والشراب (منتجات حاوية على الكافيين، الكحول) وبعض الأدوية الموصوفة (مثل الديجوكسين، والتيوفيللين، ومضادات اضطراب النظم) وغير الموصوفة (مزيلات الاحتقان، بعض أنواع الصادات، الكوكايين). ورغم ضرورة معالجة اضطراب النظم المرافق لهذه الحالات بشكل فوري، لكن المعالجة طويلة الأمد غير ضرورية، مع التأكيد على زوال العامل المسبب أو السيطرة عليه.

تشكل اضطرابات النظم غير العرضية مشكلة سريرية صعبة. حيث أن بعضها (مثل التقلصات البطينية الباكرة وVT غير المستمرة) يمكن أن تشكل دلائل لآفة قلبية مستبطنة، ورغم أن اضطرابات النظم هذه بحد ذاتها تكون سليمة، إلا أنها قد تتطور إلى اضطرابات نظم أكثر خبثاً. ولا يبدو أن المعالجة بمضادات اضطراب النظم في هذه الحالات تؤدي إلى خفض الوفيات، بل في الواقع تترافق بعض هذه العناصر مع زيادة الوفيات بسبب تأثيراتها الجانبية. من الواضح أهمية وجود أعراض في اتخاذ قرار معالجة اضطراب نظم. أما في الحالات غير العرضية، فيجب مقارنة خطورة اضطراب النظم مع خطورة المعالجة قبل البدء بأي عنصر من مضادات اضطراب النظم.

## المعالجة الدوائية:

تعمل الأدوية المضادة لاضطرابات النظم عبر التداخل مع مظاهر متعددة من عمليات زوال استقطاب وعودة استقطاب النسيج العضلي القلبي. ويمكن تصنيفها اعتماداً على آلية العمل الدقيقة لها. ويعتبر تصنيف Vaughn Williams هو جهاز التصنيف الأكثر استخداماً، ويقوم بتصنيف هذه الأدوية اعتماداً على تأثيرات EP في الزجاج على ألياف بوركينج الطبيعية (الجدول 10-2). يعتبر هذا التصنيف بناءاً مفيداً، لكن هنالك العديد من المحددات في تفسيره واستخدامه. أولاً، لا يبدو واضحاً بأن التأثيرات في الجسم البشري لدواء من صنف معين هي نفسها تأثيراته في الزجاج. ثانياً، يمكن لدواء ما أن يمتلك خصائص أكثر مما هي في صنف واحد. ثالثاً، يمكن للأدوية في نفس الصنف أن تختلف عن بعضها نوعاً ما في طبيعة تأثيرها وطبيعة تأثيراتها الجانبية والفعالية السريرية في معالجة اضطراب نظم معين. رغم ذلك، يبقى التصنيف وسيلة اتصال مفيدة.

هنالك العديد من النقاط التي تستحق الذكر في مجال العناصر الدوائية المضادة لاضطراب النظم. إن العديد من الأدوية تعطى بجرعة قياسية، في حين أن هنالك أدوية أخرى يجب معايرتها بالاعتماد على التأثير السريري. لقد تم تحديد مستويات الدم العلاجية للعديد

الجدول 10-2: تصنيف Vaughn Williams للأدوية المضادة لاضطراب النظم.

| الصنف | التأثير الفيزيولوجي* | أمثلة |
|---|---|---|
| الصنف I | حصار أقنية الصوديوم، ينقص من السرعة القصوى للصدمة الخارجة في كمون العمل (الطور0) | |
| IA | حصار متوسط الفعالية | كوانيدين، بروكائين أميد، ديسوبيراعيد |
| IB | حصار قليل الفعالية | ليدوكائين، توكاينيد، ميكسيليتين، فينيتوئين |
| IC | حصار عالي الفعالية | فليكاينيد، بروبافينون، موريكيزين |
| الصنف II | حصار مستقبل بيتا الأدرينرجي | بروبرانولول، ميتوبرولول، أتينولول |
| الصنف III | حصار أقنية البوتاسيوم (ما عدا ibutilide)، غالباً ما يطيل أمد كمون العمل | أميودارون، سوتالول، بريتيليوم، ابيوتيليد، دوفيتيليد |
| الصنف IV | حصار أقنية الكالسيوم | فيرباميل، ديلتيازيم |

* هنالك العديد من الأدوية التي تمتلك صفات فيزيولوجية مميزة لأكثر من صنف واحد

من الأدوية. إلا أن التركيز المطلق لدواء ما في دم المريض يكون ذو فائدة أقل كدليل للمعالجة من الفعالية السريرية للدواء ووجود أو غياب تأثيرات جانبية. وتعتبر نسبة العلاجية/السمومية لمعظم مضادات اضطراب النظم منخفضة، وبالتالي تكون التأثيرات الجانبية السمية شائعة بالمستويات الفعالة علاجياً. ويعتبر فهم استقلاب هذه العناصر أمر هام جداً. حيث أن معظمها يتم استقلابه إما من قبل الكلية أو من قبل الكبد (الجدول 10-3)، ويجب خفض الجرعات عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية أو الكبدية من أجل تجنب الانسمام. إن العديد من هذه الأدوية يمتلك تأثيرات عضلية الانحياز. وحتى في المستويات غير السمية تكون التأثيرات الجانبية غير القلبية شائعة. غالباً ما تتداخل هذه الأدوية مع أدوية أخرى وقد تتداخل مع أنماط أخرى غير دوائية للعلاج. على سبيل المثال، يؤدي الكوانيدين والأميودارون إلى زيادة مستوى الديجوكسين في المصل ويعزز من التأثير المضاد للتخثر للوارفارين. كذلك، يؤدي الكوانيدين إلى زيادة مقدار الطاقة اللازمة التي يحتاجها ناظم خطى صنعي من أجل تنظيم عمل القلب بشكل فعال (عتبة ناظم الخطى)، في حين أن الأميودارون يؤدي إلى زيادة الطاقة اللازمة لإزالة رجفان القلب بشكل مؤثر (عتبة زوال الرجفان). ولهذا السبب، تبرز الحاجة إلى فحص نواظم الخطى الصنعية ومزيلات الرجفان المحولة للقلب المزروعة بعد إعطاء العناصر المضادة لاضطراب النظم.

يظهر في الجدول 10-3 و10-4 تلخيص للمميزات الهامة لمعظم الأدوية المضادة لاضطراب النظم شائعة الاستخدام. إن المناقشة العميقة لكل عنصر على حدة هي خارج اهتمامات هذا الفصل، لكن هنالك بعض النقاط التي تحتاج إلى تذكير خاص.

تؤدي العناصر المضادة لاضطراب النظم من الصنف IA إلى حصار أقنية الصوديوم، بدرجة متوسطة وتفيد في المعالجة الفموية طويلة الأمد لكل من اضطراب النظم البطينية وفوق البطينية. كذلك يتوافر البروكائين أميد بمستحضر وريدي ويفيد في التدبير الحاد لاضطرابات النظم هذه. تؤدي هذه العوامل إلى إطالة أمد التوصيل وفترة المقاومة الفعالة لمعظم النسيج القلبي، بما فيها السبل الملحقة. وقد يشكل معالجة فعالة لمرضى تسرع القلب بعودة الدخول العقيدي AV (AVNRT) أو تسرع القلب بعودة الدخول AV (AVRT). وبسبب أن هذه العوامل تبطئ من النظم الجيبي العقيدي العفوي ويمكن أن تعزز من النقل عبر العقدة AV من خلال تأثيرات حالة مبهمياً، يمكن أن تحرض معدلات بطينية أكثر سرعة لدى مرضى الرفرفة الأذينية. لذلك، عند استخدامها في معالجة الرفرفة الأذينية، يجب الانتباه إلى التأكد من السيطرة على المعدل البطيني بواسطة حاصر بيتا أو حاصر لأقنية الكالسيوم أو الديجوكسين قبل البدء بدواء من الصنف IA. إن 60-70 ٪ من المرضى الذين يعالجون بالبروكائين أميد تتطور لديهم أضداد مضادة للنوى (بشكل خاص أضداد مضادة للهيستون). في حين تحدث متلازمة شبيهة سريرية بالذئبة في حوالي 20-30 ٪ فقط. وتكون عكوسة تزول بعد إيقاف الدواء. يتمتع الديزوبيراميد بتأثيرات عضلية الانحياز سلبية هامة ويجب استخدامه بحذر زائد (إن استخدم أصلاً) عند المرضى المصابين بسوء الوظيفة البطينية اليسرى. يمكن للكوانيدين (بسبب تأثيراته الحاصرة لمستقبلات آلفا الأدرينرجية) أن يؤدي إلى حدوث هبوط ضغط واضح وقد يسبب أيضاً الغشي في 0.5-2 ٪ من المرضى كنتيجة لتطاول QT وبالتالي VT متعدد الأشكال. هذا التأثير السابق لاضطراب النظم يمكن أن يشاهد أيضاً في عناصر أخرى من هذا الصنف.

تعتبر عناصر الصنف IB حاصرات ضعيفة لأقنية الصوديوم. وتفيد في معالجة تسرعات النظم البطينية. لكن بسبب تأثيراتها الصغرى على العقدة الجيبية أو AV لا تكون مفيدة في معالجة اضطراب النظم فوق البطيني. يشكل الليدوكائين العنصر الأكثر استخداماً سريرياً من هذا الصنف وهو الدواء الوريدي المفضل لدى مرضى تسرعات القلب البطينية. ويبدو أنه مفيد بشكل خاص في اضطرابات النظم المرتبطة بنقص التروية. إلا أن استخدامه وقائياً خلال احتشاء حاد غير مستطب وقد يؤدي إلى زيادة الوفيات. يشكل التوكائينيد مماثلاً لليدوكائين يمكن إعطاؤه فموياً. لكنه استخدامه يتحدد أحياناً بسبب تطور كثرة الكريات غير المحببة. يعتبر الفينيتوئين دواءاً فعالاً مضاداً للصرع يملك أيضاً صفات الصنف IB من مضادات اضطراب النظم. وهو مفيد بشكل خاص في معالجة اضطرابات النظم الأذينية والبطينية الناجمة عن الانسمام بالديجوكسين. تملك عناصر هذا الصنف تأثيراً منخفضاً نسبياً على الهيموديناميكية. وتكون الحالة قبيل اضطراب النظم الهامة سريرياً نادرة.

تشكل عنصر الصنف IC حاصرات فعالة لأقنية الصوديوم. وهي معالجة فعالة لكل من تسرعات النظم البطينية وفوق البطينية. لكن تبين أن استخدام الفليكائينيد والموريسيزين في معالجة تسرعات النظم البطينية غير العرضية بعد احتشاء العضلة القلبية يؤدي إلى زيادة الوفيات، خاصة لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر. يبقى الفليكائينيد المعالجة الفعالة والآمنة نسبياً في تسرعات النظم فوق البطينية (خاصة الرجفان الأذيني الانتيابي) لدى المرضى ذوي القلوب الطبيعية بنيوياً.

**الجدول10-3: الصفات المميزة المنتقاة للأدوية المضادة لاضطراب النظم**

| الدواء | التأثير على ECG السطحي | التأثير على وظيفة LV | تداخلات دوائية هامة | التأثير على عتبات نظم الخطى وإزالة الرجفان | الطريق الأساسي لاستقلابها |
|---|---|---|---|---|---|
| الكوانيدين | تطاول QRS وQT | لا يوجد | زيادة مستويات الديجوكسين وتأثيرات الوارفارين<br>يؤدي الهيبارين والفيراباميل والسيميتدين إلى زيادة مستويات الكوانيدين<br>يؤدي الفينوباربيتال والفينيتوئين والريفامبين إلى خفض مستويات الكوانيدين<br>يؤدي السيميتيدين والكحول والأميودارون إلى زيادة مستويات البروكائين أميد<br>يؤدي الفينوباربيتال والفينيتوئين والريفامبين إلى زيادة مستويات الديسوبيراميد | زيادة PT وDT بجرعات عالية | كبدي |
| البروكائين أميد | تطاول PR، QRS، ST | عضلي الانحياز سلبي | يؤدي البروبرانولول والميتوبرولول والسيميتيدين إلى زيادة مستويات الليدوكائين | زيادة PT بجرعات عالية<br>زيادة PT بجرعات عالية<br>زيادة DT | كبدي وكلوي |
| الديسوبيراميد | تطاول QRS وQT | عضلي الانحياز سلبي<br>لا يوجد | يؤدي السيميتيدين إلى خفض التوافر الحيوي للتوكائينيد<br>زيادة مستوى التيوفيللين | ؟ | كبدي وكلوي |
| الليدوكائين | تقاصر QT | لا يوجد | يؤدى الفينوباربيتال والفينيتوئين والريفامبين إلى خفض مستويات الميكسيليتين | تأثيرات متبدلة | كبدي |
| التوكائينيد | تطاول PRو QRS | لا يوجد | زيادة مستويات الديجوكسين | زيادة PT تأثير متبدل على DT | كبدي وكلوي |
| الميكسيليتين | تطاول PRو QRS | عضلي الانحياز سلبي | زيادة مستويات الديجوكسين والتيوفيللين والسيكلوسبورين، زيادة تأثير الوارفارين | زيادة PT، تأثير متبدل على DT | كبدي |
| البروبافينون | تطاول PRو QRS | عضلي الانحياز سلبي | يؤدي الفينوباربيتال والفينيتوئين والريفامبين إلى خفض مستويات البروبافينون | ؟ | كبدي و كلوي |
| الموريسيزين | تطاول PRو QT، وتباطؤ المعدل الجيبي | عضلي الانحياز سلبي | زيادة مستوى التيوفيللين | زيادة DT | كبدي |
| الأميودارون | تطاول PRو QT، | لا يوجد | يؤدي السيميتيدين إلى زيادة مستوى الموريسيزين | تناقص DT | كبدي |
| السوتالول | وتباطؤ المعدل الجيبي | عضلي الانحياز سلبي | زيادة مستويات الديجوكسين والسيكلوسبورين، زيادة تأثير الوارفارين | ؟ | كلوي |
| البريتيليوم | تطاول PRو QT | لا يوجد | تأثيرات تراكمية مع حاصرات بيتا أخرى | ؟ | كلوي |
| الإيبوتيليد | تطاول PRو QT | لا يوجد | ؟ | ؟ | كلوي |
| الدوفيتليد | تطاول QT | لا يوجد | يؤدي الفيراباميل والديليتيازم والسيميتدين والكيتوكونازول إلى زيادة مستويات الدوفيتليد | تناقص DT | كبدي وكلوي |

DT= عتبة إزالة الرجفان، ECG= تخطيط القلب الكهربائي، LV= البطين الأيسر، PT= عتبة نظم الخطى، PR وQRS وQT = تشير إلى فواصل على سطح تخطيط القلب الكهربائي

يعتبر البروبافينون ممثلاً للفليكائينيد لكن مع تأثيرات حاصرة للمستقبلات بيتا. وبالتالي يمكن أن يعزز حدوث بطء القلب وحصار القلب وقصور القلب والتشنج القصبي.

تشكل حاصرات بيتا وحاصرات الكالسيوم دون مركبات الديهيدروبيوريدين الصنف II وIV من مضادات اضطراب النظم. بالترتيب. لقد تمت مناقشة هذه العناصر بشكل مسهب في الفصل 9. ويرتبط التأثير المضاد لاضطراب النظم في هذه الأدوية بشكل رئيسي مع قدرتها على إبطاء معدل العقدة الجيبية وخفض النقل عبر العقدةAV. وتعتبر هذه العناصر فعالة في السيطرة على معدل تسرعات القلب فوق البطينية (SVTs). مثل الرجفان الأذيني، أو الرفرفة الأذينية. لكنها تعتبر غير فعالة في قلب اضطرابات النظم هذه إلى نظم جيبي طبيعي. ويمكن أن يؤدي إعطاء هذه الأدوية وريدياً إلى إنهاء بعض اضطرابات النظم فوق البطينية بشكل حاد وفوري، وخاصة أنماط نظم عودة الدخول التي تستخدم العقدة AV كطرف وحيد في دارة عودة الدخول (أي AVNRT وAVRT). وبسبب قدرتها على إبطاء النقل في العقدة AV بشكل انتقائي. يمكن لهذه العناصر أن تزيد النقل

**الجدول 10-4: التأثيرات الجانبية الشائعة لأدوية مضادة لاضطراب النظم منتقاة**

| الدواء | التأثيرات الجانبية الأساسية |
|---|---|
| الكوانيدين | غثيان، إسهال، تشنجات بطنية |
| | الانسمام بالكينين: تناقص السمع، طنين، ازدواج رؤية، عته |
| | اندفاعات، قلة صفيحات، فقر دم انحلالى |
| | هبوط ضغط، متلازمة الكوانيدين |
| البروكائين أميد | متلازمة الذئبة المحرضة دوائياً |
| | غثيان، إقياء |
| | اندفاعات، حمى، هبوط ضغط، اضطرابات نفاسية |
| الديسوبيراميد | مضادة للكولينرجية: جفاف الفم، ازدواج الرؤية، الإمساك، احتباس البول، الزرق مغلق الزاوية، هبوط الضغط |
| الليدوكائين | CNS: دوار، خدر حول الفم، تنميل، اضطراب الوعي، السبات، الاختلاجات |
| التوكائنيد | غثيان، إقياء، كثرة محببات |
| | CNS: دوار، رجفان، تنميل، أتاكسيا، تخليط |
| الميكسيليتين | غثيان، إقياء |
| | CNS: دوار، رجفان، تنميل، أتاكسيا، تخليط. |
| الفليكائنيد | قصور قلب احتقاني |
| | CNS: ازدواج رؤية، صداع، أتاكسيا |
| البروبافينون | غثيان، إقياء، طعم معدني في الطعام |
| الموريسيزين | غثيان، دوار، صداع |
| حاصرات بيتا | تشنج قصبي، بطء قلبي، تعب، اكتئاب، عنانة |
| | قصور قلب احتقاني |
| حاصرات أقنية الكالسيوم | قصور قلب احتقاني، بطء قلبي، حصار قلب، إمساك |
| الأميودارون | كثرة الكريات غير المحببة، تليف رئوي، اعتلال كبدي، فرط نشاط أو قصور درقي، توضعات مجهرية في القرنية، تبدل لون الجلد للأزرق، غثيان، إمساك، بطء قلبي. |
| | هبوط ضغط عند الإعطاء الوريدي |
| السوفتالول | مثل حاصرات بيتا |
| البريتيليوم | هبوط توتر انتصابي |
| | ارتفاع ضغط عابر، تسرع قلبي، زيادة سوء اضطراب النظم ( تحرير الكاتيكول أمين البدئي) |
| الإيبوتيليد | حصار قلب، هبوط ضغط، غثيان |
| الدوفيتيليد | Torsades de points، صداع، دوار، إسهال |

CNS= الجهاز العصبي المركزي

تحت مسرى المجازة وتكون مضادة استطباب لدى المرضى المصابين بمتلازمة WPW أو تسرعات النظم الأذينية (الرفرفة أو الرجفان الأذيني أو تسرع القلب الأذيني المتبدل). تعتبر هذه العوامل ذات انحياز عضلي سلبي ويجب استخدامها بحذر عند مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر أو قصور القلب الصريح.

يؤدي الصنف الثالث من الأدوية المضادة لاضطراب النظم إلى زيادة أمد فترة كمون العمل. يعتبر الأميودارون عنصراً أساسياً في الصنف III. لكنه يتمتع بتأثيرات فيزيولوجية لجميع الأصناف الأربعة. ويشكل هذا الدواء معالجة فعالة لدى طيف واسع من كلاً من اضطرابات النظم البطينية وفوق البطينية وهو آمن للاستخدام لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر. ويعتبر هذا الدواء العلاج المفضل في الرجفان الأذيني لدى مرضى قصور القلب ويمكن أن يؤدي إلى خفض وفيات اضطرابات النظم بعد احتشاء العضلة القلبية وكذلك لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية غير الناجم عن نقص التروية. هذا الدواء أكثر فعالية من مضادات اضطرابات النظم الأخرى في منع نكس VT أو VFو هو العلاج المفضل لمعالجة اضطرابات النظم هذه في سياق التوقف القلبي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إعطاء الأميودارون وريدياً في المعالجة الحادة لتسرعات النظم البطينية المعندة. ويتحدد استعماله نوعاً ما بسبب الخوف من تأثيراته الجانبية الهامة. خاصة التليف الرئوي، لكن يبدو أن هذا الاختلاط يعتبر اختلاطاً نادراً عند إعطاء الجرعات النظامية. يتمتع السوفتالول بتأثيرات كلاً من الصنف III وحاصرات بيتا معاً. وهو فعال بشكل خاص في معالجة تسرعات النظم البطينية. كما أنه فعالا نوعاً ما في عدد من اضطرابات النظم فوق البطينية. بما فيها الرجفان الأذيني. يشكل الإيبيوتيليد عنصراً معداً للحقن من عناصر الصنف III والذي يعتبر فعالاً في الإنهاء الحاد للرجفان الأذيني حديث البدء (<90 يوم). ويعزز من نجاح صدمة القلب الكهربائية في اضطراب النظم هذا. يشكل الدوفيتيليد عاملاً نقياً من الصنف III وهو فعال في علاج اضطرابات النظم الأذينية، حيث أنه يعتبر فعالاً بشكل خاص في معالجة والوقاية من الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية. ولا يملك هذا العنصر أي تأثير عضلي الانحياز سلبي. كما أنه أكثر فعالية من السوفتالول في القلب الحاد للرجفان الأذيني. ولا يترافق مع خطورة الانسمام الرئوي والكبدي الذي يشاهد في الأميودارون. تؤدي جميع هذه العوامل بشكل روتيني إلى إطالة أمد الفاصلة QT وتترافق بشكل فعال مع ازدياد خطورة Torsades de points. إن نسبة حدوث اضطراب النظم هذا منخفضة جداً لدى المرضى الذين يتناولون الأميودارون. لكنه تصبح عالية إلى حد 20٪ لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية الذين يتناولون الدوفيتيليد. يؤدي البريتيليوم إلى تحرير بدئي للنور أدرينالين من النهايات العصبية وقد يؤدي إلى ارتفاع توتر شرياني عابر وتعزيز اضطراب النظم. فيما بعد يمنع تحرر النور أدرينالين وبالتالي يمنع

نكس اضطراب النظم. يتم إعطاء البريتيليوم وريدياً ويستطب في معالجة تسرعات النظم البطينية المهددة للحياة عندما تفشل الأدوية الأخرى.

هنالك العديد من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم الأخرى التي لا تدخل ضمن تصنيفVaughn Williams لكنها تستحق الذكر. يشكل الأدينوزين نوويد داخلي المنشأ الذي يمكن عند إعطائه وريدياً بجرعات دوائية أن يؤدي إلى إبطاء عويص (لكنه عابر) في النقل AV ومعدل التصريف الجيبي. غالباً ما يحدث التوهج والألم الصدري والزلة بعد حقن الأدينوزين لكنها تكون قصيرة الأمد بسبب قصر نصف عمر هذا العنصر (تقريباً 6 ثواني). يتمثل استخدامه الأساسي في علاج SVT. حيث يؤدي الأدينوزين إلى إنهاء أكثر من 95٪ من حالات AVNRTو AVRT. وخلال تسرعات النظم الأذينية السريعة، يمكن لحصار القلب العابر المحدث بالأدينوزين أن يساعد في عدم إخفاء النظم المستبطن. يؤدي التيوفيللين إلى حصار تأثير الأدينوزين. في حين يقوم الديبيريدامول بتفعيل تأثيراته. يؤدي الأتروبين إلى حصار تأثيرات العصب المبهم على القلب ويؤدي إلى زيادة المعدل الجيبي مع نقل أسرع عبر العقدة AV. ويستطب في معالجة بطء القلب العرضي. يقوم الديجوكسين بتعزيز المقوية المبهمية ويؤدي إلى إبطاء المعدل الجيبي والنقل عبر العقدة AV. ويعتبر مفيداً في السيطرة على الاستجابة البطينية للـ SVT وقد يكون فعالاً أيضاً في معالجة حالات AVNRT و AVRT.

## المعالجة غير الدوائية لحالات البطء القلبي: نواظم الخطى القلبية:

تشكل نواظم الخطى القلبية الصنعية artificial cardiac pacemakers أجهزة تقوم بإعطاء نبضة كهربائية صغيرة إلى منطقة محددة من القلب، مؤدية إلى نزع استقطاب الخلايا العضلية المتأثرة لتصل إلى كمون العتبة، وبالتالي تؤدي إلى بدء كمون فعال ينتشر إلى بقية القلب. يمكن استخدام هذه الأجهزة بشكل مؤقت لمعالجة بطء نظم قلبي عابر ناجم عن سبب عكوس أو قد يتم زرعها بشكل دائم لمعالجة آفات غير عكوسة تؤثر على تشكل النبضة أو نقلها بحيث تؤدي إلى حالات بطء نظم ناكسة أو مستمرة. يمكن لنواظم الخطى المؤقتة أن تقوم بإعطاء نبضة كهربائية بشكل غير مباشر عبر جدار الصدر (نظم الخطى عبر الجلد transcutaneous pacing). يحتاج نظم الخطى عبر الجلد هذا إلى طاقة أعلى من أجل أن 'يلتقط' القلب كهربائياً وبالتالي يمكن أن يكون غير مريح نوعاً ما. كذلك، قد لا يكون بالإمكان تحقيق نظم خطى فعال عبر الجلد لدى بعض المرضى، خاصة البدينين. إلا أن هذا الجهاز يمكن أن يشكل نظاماً فعالاً في نظم الخطى لدى معظم المرضى، وقد يساعد في تحقيق استقرار مريض مصاب ببطء نظم لا يستقر إلا بزراعة ناظم خطى عبر الوريد أو دائم. كما أنه يفيد في تحقيق الوقاية لدى مرضى الحالات الحرجة الذين يملكون نسبة خطورة عالية للإصابة ببطء قلب مميز وهام. يتم إدخال نواظم الخطى الدائمة عادة عبر الوريد. ويتم إخفاء مولد النبضة في 'جيب' يتم إنشاءه في المنطقة الصدرية من جدار الصدر. ويتم تمرير المساري من مولد الطاقة عبر الوريد تحت الترقوة أو الرأسي ليدخل إلى الأذينة و/أو البطين الأيمن. حيث يتم تثبيته في موضعه. تظهر استطبابات وضع ناظم الخطى المؤقت والدائم في الجدول 10-5.

هنالك نواظم خطى حديثة تسمح بتكييف وظيفة ناظم الخطى لتحقق حاجات خاصة للمريض. وقد تم تطوير شفرة code لوصف هذه الوظائف المتعددة. حيث يعكس الحرف الأول من هذه الشفرة الحجيرة القلبية التي يتم نظم الخطى فيها ( V= بطين، A= أذينة، D= حجرة مضاعفة/أذينة وبطين). في حين أن الحرف الثاني يشير إلى الحجرة التي يتم فيها الإحساس بالفعالية الكهربائية ( V= بطين، A= أذينة، D= حجرة مضاعفة/أذينة وبطين، O = ولا واحد). ويشير الحرف الثالث إلى نمط الاستجابة لناظم الخطى. فإذا كان ناظم الخطى يتحسس ضربة المريض الأصلية، قد يستجيب بالتثبيط (I)أو يقوم بإعطاء الضربة في نفس وقت الضربة الأصلية (T)، أو بعد حدث أذيني محسوس لكن يتثبط بحدث بطيني محسوس (D). كما أن هنالك نواظم خطى أحدث تكون قادرة على تحسس مستوى فعالية مريض (عبر حساس للحرارة أو الاهتزاز أو التنفس) وتغيير معدل نظم الخطى استجابة لتحسس زيادة في الحاجة الاستقلابية. ويسمى ذلك بنمط المعدل ذو الاستجابة ويشار إليه بالحرف R بعد الأحرف الثلاث الأولى. وتظهر في الجدول 10-6 أمثلة على أنماط نظم الخطى الشائعة.

يعتمد اختيار نمط نظم الخطى على احتياجات المريض الشخصية. حيث أن نظم الخطى ثنائي الحجرة يحافظ على التزامن AV، والذي يعتبر ميزة حيث أن توقيت الانقباض الأذيني يعتبر هاماً في تحقيق الحد الأقصى من النتاج القلبي. لذلك، يعتبر نظم الخطى ذو التزامن AV مفيداً جداً لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر والذين يمكن أن يؤدي فقدان التزامن لديهم إلى التأهب لقصور القلب. وعند المرضى ذوي القلب السليم بنيوياً أو الذين يتم زرع ناظم الخطى لديهم فقط بسبب حدوث حوادث بطء قلب عرضية أحياناً، لا يعتبر الحفاظ على التزامن AV هاماً ويكون مسرى نظم القلب أحادي البطين كافياً. وعند مرضى الرجفان الأذيني المزمن، لا يكون التزامن AV ممكناً، وكذلك يكون مسرى نظم القلب أحادي البطين كافياً.

لقد تم برمجة إجراءات وقائية ضمن نواظم الخطى تحد من معدل نظم الخطى الأعلى، وبالتالي تمنع نظم الخطى البطيني السريع استجابة لتسرعات نظم فوق بطينية. هنالك نواظم خطى أحدث يمكن أن تكتشف بدء حدوث تسرع نظم أذيني وتبدل إلى نمط نظم خطى مناسب (تبديل النمط mode switching). يمكن لسوء وظيفة ناظم الخطى أن تتظاهر بعدم قدرة ضربة ناظم خطى على نزع استقطاب القلب (فشل القبض)، أو شذوذات في التحسس (فرط الحس أو نقص الحس)، أو بدء نظم الخطى عند معدل غير طبيعي. يمكن للعديد من نواظم الخطى أن تنقص من معدل نظم الخطى أو تغير نمط نظم الخطى بسبب استنزاف عمر البطارية.

## المعالجة غير الدوائية لحالات التسرع القلبي:

### التحويل القلبي بالتيار المباشر وإزالة الرجفان:

يعتبر التحويل القلبي بالتيار المباشر direct current cardioversion وإزالة الرجفان defibrillation طرائق فعالة جداً في علاج تسرعات النظم الأذينية والبطينية، وهي الطرائق المفضلة في إنهاء

**الجدول 10-5: استطبابات إدخال ناظم خطي**

| | |
|---|---|
| نظم الخطى مستطب بشكل واضح | CHB مكتسب مع أو بدون أعراض* |
| | CHB ولادي مع أعراض |
| | حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (وينكباخ) مع بطء قلبي عرضي |
| | حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز II مع بطء قلبي عرضي |
| | بطء نظم جيبي عرضي (معدل القلب > 40 ضربة /د) |
| | بطء قلبي جيبي عرضي تالي للمعالجة الدوائية التي لا يوجد لها بديل مقبول |
| | سوء وظيفة العقدة الجيبية مع بطء قلب جيبي أو اضطرابات نظم معتمدة على بطء القلب ومهددة للحياة |
| | حساسية جيب سباتي عرضي مع توقف < 3 ثانية بعد CSM |
| نظم الخطى مستطب نوعاً ما | CHB ولادي مع بطء قلبي معتدل |
| | حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز II لاعرضي |
| | حصار ثنائي أو ثلاثي الحزيمة مع غشي يعزى إلى CHB عابر |
| | CHB عابر أو حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز II بعد AMI |
| | غشي عصبي قلبي المنشأ مع إيجابية اختبار الطاولة المنحدرة |
| نظم الخطى غير مستطب | بطء نظم جيبي لا عرضي |
| | سوء وظيفة عقدة جيبية لا عرضي |
| | بطء القلب أثناء النوم |
| | حصار AV درجة أولى |
| | حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (وينكباخ) لا عرضي |
| | توقف لا عرضي وعابر خلال رجفان أذيني |
| | RBBB مع غشي أو ما قبل الغشي |
| | توقف < 3 ثانية لا عرضي عند إجراء CSM |
| | غشي ناكس مع سلبية اختبار الطاولة المنحدرة أو لسبب غير محدد |

* تتضمن الأعراض كلاً من الغشي والدوار والتخليط وقصور القلب الاحتقاني وضعف تحمل الجهد

AMI= احتشاء عضلة قلبية حاد ، CHB-حصار قلب تام ، CSM- تمسيد الجيب السباتي، RBBB= حصار فرع الحزمة الأيمن

**الجدول 10-6: أنماط نواظم الخطى الشائعة**

| نمط ناظم الخطى | CODE | حجرة نظم الخطى | حجرة التحسس | نمط العمل |
|---|---|---|---|---|
| لا تزامن بطيني | VOO | V | لا يوجد | نظم خطى مستمر |
| احتياج بطيني | VVI | V | V | تثبيط نظم خطى بطيني بواسطة QRS عفوي |
| احتياج أذيني | AAI | A | A | تثبيط نظم خطى أذيني بواسطة موجة P عفوية |
| تزامن أذيني. تثبيط بطيني | VDD | V | A,V | نظم خطى بطيني يتلو تحسس موجة P بعد تأخير AV مضبوط سابقاً، يتثبط نظم الخطى البطيني بواسطة QRS عفوي. لا يوجد نظم خطى أذيني |
| تتالي AV | DVI | A,V | V | نظم خطى بطيني يتلو نظم خطى أذيني بعد تأخير AV مضبوط سابقاً، يتثبط نظم الخطى البطيني والأذيني بواسطة QRS عفوي. لا يوجد تحسس موجة P |
| تتالي مثالي | DDD | A,V | A,V | نظم خطى بطيني يتلو تحسس موجة P أو نظم خطى أذيني بعد تأخير AV مضبوط سابقاً، يتثبط نظم الخطى البطيني بواسطة QRS عفوي، يتثبط نظم خطى أذيني بواسطة موجة P عفوية |
| استجابة معدل | VVIR<br>DDDR | V<br>A,V | V<br>A,V | مثل VVI أو DDD ، لكن معدل نظم الخطى يزداد مع ازدياد الحاجة الفيزيولوجية |

A- أذيني، AV- أذيني بطيني، V- بطيني

تسرعات النظم غير المستقرة هيموديناميكياً بالإضافة إلى تسرعات النظم التي تعند على المعالجة الدوائية. يشير التحويل القلبي إلى تطبيق متزامن لصدمة كهربائية على القلب في محاولة لإنهاء تسرع نظم. ويعتبر تزامن الصدمة مع المعقد QRS أمراً هاماً لأن التطبيق غير المناسب لصدمة كهربائي أثناء عود الاستقطاب البطيني (أي خلال الموجة T) يمكن أن يؤهب لحدوث VF. في حين يشير نزع الرجفان إلى تطبيق متزامن لصدمة كهربائية من أجل إنهاء حالة VF.

هنالك نسب خطورة منخفضة (لكن حقيقية) ترافق التحويل القلبي. ولذلك، يجب دراسة عدة عوامل قبل إجراء العمليات الانتقائية في هذا المجال. يجب استبعاد فرط بوتاسيوم الدم. وكذلك يجب نفي

مستوى الديجوكسين فوق العلاجي. حيث أن التحويل القلبي في سياق الانسمام بالديجوكسين يمكن أن يؤهب لحدوث اضطرابات نظم بطينية معندة. ويعتبر التسكين الكافي أمراً هاماً ويمكن تحقيقه في الواقع بواسطة الإعطاء الوريدي للبنزوديازيبينات (مثل الميدازولام) أو عوامل التخدير قصير الأمد (البروبوفول). قد يحدث استنشاق للعصارة المعدية بسبب أن المريض يكون غير قادر على حماية طريقه الهوائي خلال هذا النمط من التخدير. لذلك، يجب أن يكون المريض صائماً لفترة 6 ساعات على الأقل قبل إجراء هذه العملية. من الشائع حدوث بعض الجروح الجلدية الصغيرة في موضع تطبيق التيار الكهربائي. خاصة عند تطبيق عدة صدمات متعاقبة. وحتى عند اتباع التزامن المناسب. يمكن للتحويل القلبي أن يؤهب لحدوث VF، وهنا يجب اللجوء إلى إزالة رجفان سريع. عند مرضى الرجفان الأذيني. قد يحدث انصمام جهازي من خثارات أذينية بعد التحول إلى النظم الجيبي الطبيعي. لذلك، من المهم لدى المرضى الخاضعين لتحويل قلبي انتقائي للرجفان الأذيني أن تتم معالجتهم أولاً بالمعالجة المضادة للتخثر بشكل كافٍ باستخدام الوارفارين لفترة 3 أسابيع على الأقل قبل و3 أسابيع بعد التحويل القلبي الكهربائي.

يتم تطبيق الصدمة الكهربائية عبر وسائد عريضة تطبق على صدر المريض. ويمكن ترتيب ذلك إما بواسطة وضع اثنين من الوسائد على جدار الصدر الأمامي (واحدة على الحافة القصية العلوية والأخرى على قمة القلب)، أو بواسطة تطبيق وسادة أمامياً على الحافة القصية العلوية اليمنى وتطبيق الأخرى خلفياً فوق المنطقة فوق الكتف اليسرى. إن التزليق باستخدام جل شاردي أو استخدام وسائد رقيقة شاردية يمكن أن يؤدي إلى تحسين التماس وينقص من حدوث الحروق. يمكن تحويل الرفرفة الأذينية بشكل متكرر إلى نظم جيبي طبيعي باستخدام صدمات منخفضة الطاقة (< 50جول)، في حين أن الرجفان الأذيني كثيراً ما يتطلب طاقة أعلى (100-360 جول). يمكن تطبيق التحويل القلبي على الـ VT باستخدام صدمات منخفضة الطاقة (10-50 جول) في حين أن VF يحتاج دوماً لإزالة الرجفان باستخدام صدمات عالية الطاقة (أكثر أو تساوي 200 جول). وإذا كانت الصدمة الأولى غير ناجحة، يجب معايرة الطاقة للأعلى وتجربة عدة مواضع للوسائد قبل الاعتراف بالفشل. تقوم مزيلات الرجفان التقليدية بتطبيق نبضات كهربائية أحادية الطور. في حين أن هنالك أجهزة أحدث تطبق نبضات ثنائية الطور. وتحتاج هذه الأجهزة ثنائية الطور إلى طاقة أقل لتحقيق إنهاء ناجح لاضطراب النظم وتعتبر أكثر فعالية من الأجهزة أحادية الطور. هنالك العديد من تسرعات النظم التي تنكس بعد تحويل قلبي ناجح بدئي. وقد يساعد إعطاء دواء مضاد لاضطراب النظم إلى الحفاظ على النظم الجيبي لدى هؤلاء المرضى.

## الاستئصال بقثطرة التواتر الإشعاعي وأجهزة التحويل القلبي-مزيلات الرجفان المزروعة الآلية:

بسبب النكس المتكرر لتسرعات النظم رغم المعالجة الدوائية وبسبب خطورة الفترة قبيل اضطراب النظم في معظم الأدوية المضادة لاضطراب النظم، تم تطوير العديد من المقاربات غير الدوائية في التدبير المزمن لتسرعات النظم. يتضمن الاستئصال بقثطرة التواتر الإشعاعي radiofrequency cathcter ablation تطبيق طاقة كهربائية بالتيار المتغير في مجال التواتر الإشعاعي إلى منطقة مختارة استراتيجياً من الشغاف القلبي. يمكن تمييز بؤرة مكونة لاضطراب النظم أو سبيل يسلكه اضطراب النظم دوماً (وضع خريطة)، ويمكن إحداث آفة مسببة للتواتر الإشعاعي في ذلك الموقع، وبالتالي إنهاء (استئصال) اضطراب النظم. يعتبر هذا الاستئصال فعالاً في إنهاء تسرعات النظم القلبي فوق البطينية الناجمة عن سبل لاحقة (متلازمة WPW) أو سبل ثنائية في العقدة AV (انظر المناقشة لاحقاً). يصل معدل نجاح هذه العملية في شفاء اضطرابات النظم هذه إلى أعلى من 95٪. ويبلغ معدل النجاح في استئصال الرفرفة الأذينية مقداراً أقل نوعاً ما (حوالي 90٪). يترافق الاستئصال مع خطورة منخفضة نسبياً لحدوث الاختلاطات، حيث يحدث حصار AV كامل غير مقصود في أقل من 1 ٪ من الحالات. ولدى مرضى الرجفان الأذيني أو الفلترة الأذينية المعندة على محاولات التحويل القلبي أو السيطرة دوائياً على المعدل. يؤدي إحداث الحصار القلبي الكامل المحدث علاجياً عبر استئصال العقدة AV ومن ثم وضع ناظم خطى بطيني دائم إلى تقديم طريقة مميزة للسيطرة على المعدل البطيني. إن استئصال الـ VT بالقثطرة يعتبر أكثر صعوبة من استئصال SVT لكنه قد يكون أكثر فعالية في مرضى انتقائيين. ويعتبر مرضى الـ VT أحادي الشكل مع غياب آفة قلبية بنيوية (أي VT مخرج البطين الأيمن، VT عودة دخول فرع الحزمة) مرشحين مناسبين. ويمكن توقع نسب نجاح تقارب 90 ٪ في هذه الحالات. في حين يكون من الصعب معالجة مرضى VT المرتبط باحتشاء قلبي سابق بواسطة الاستئصال، ويجب عدم محاولة هذه الطريقة إلا عندما يتظاهر المرضى بـ VT متزايد رغم المعالجة المضادة لاضطراب النظم.

تعتبر أجهزة التحويل القلبي-مزيلات الرجفان المزروعة الآلية automatic implantable cardioverter-defibrillator (AICD) هي مشابه ناظم الخطى المضاد لتسرعات النظم، وتستخدم في معالجة تسرعات القلب البطينية. ومثل ناظم الخطى، يملك الـ AICD مولداً يتم دفنه في المنطقة الصدرية ويتصل إلى مسرى يتم وضعه عبر الوريد ويلتصق مع الشغاف القلبي. يقوم الجهاز بمراقبة معدل القلب، وليس شكلية QRS، ويقوم بتمييز تسرعات النظم بسبب كون أي نظم أسرع من المعدل المبرمج ضمن الجهاز. وبالتالي لا تستطيع الأجهزة الحديثة التمييز بين SVT مع استجابة بطينية سريعة (وتشمل تسرع القلب الجيبي) وبين VT. تملك معظم الـ AICDs استجابات علاجية محتملة عديدة لتحسس حادثة تسرع نظم. ويمكن إنهاء VT منخفض نسبياً بشكل ناجح عبر نظم خطى البطين على معدل أسرع (نظم الخطى المضاد للتسرع). وإذا لم يكن ذلك ناجحاً، يمكن للجهاز تطبيق شحنة كهربائية من 20-40 جول. والتي يمكن تكرارها عدة مرات مع تصعيد مستويات الطاقة في محاولة لإنهاء اضطراب النظم. وتملك العديد من الأجهزة الحديثة أيضاً إمكانيات ناظم خطى في حالة حدوث بطء نظم.

تتبدل استطبابات زرع AICD بشكل مستمر مع إظهار التجارب لتأثيراتها (أو غياب تأثيراتها) في حالات معينة. ويمكن لهذه المعالجة أن تقلل من نسبة الوفيات مقارنة مع المعالجة المضادة لاضطراب النظم لدى الناجين من VF أو VT غير مستقر هيموديناميكياً. كما أنها تقدم فائدة في معدل الوفيات لدى زمرة فرعية من المرضى ذوي نسبة الخطورة العالية لحدوث اضطراب نظم بعد احتشاء عضلة قلبية. كثيراً ما تكون المعالجة المضادة لاضطراب النظم ضرورية بعد زرع AICD من أجل خفض تواتر حوادث تسرعات النظم البطينية أو من أجل السيطرة على معدل SVTs بحيث يتم تقليل عدد الصدمات التي يتلقاها مريض من الجهاز. ومع أخذ فعالية الاستئصال بالتواتر الإشعاعي والـ AICDs بعين الاعتبار، تصبح المعالجة الجراحية لاضطرابات النظم نادرة جداً. وتستخدم أحياناً بعد فشل الاستئصال لدى مرضى سبل المجازات الإضافية. بالإضافة إلى ذلك. ولدى مرضى VT المعند في سياق

أم دم بطينية، يمكن أن يؤدي استئصال أم الدم إلى إنهاء اضطراب النظم، مع معدل نجاح يبلغ 70٪، وتحسين السيطرة الدوائية على اضطراب النظم لدى 20 ٪ آخرين.

## أنماط خاصة من اضطرابات النظم:

### شذوذات النظم العقيدي الجيبي:

تتوضع العقدة الجيبية عالياً في الأذينة اليمنى، وتقوم بإزالة استقطاب الأذينية باتجاه أعلى-أسفل، مؤدية إلى ظهور موجة P على سطح ECG، والتي تكون إيجابية في الاتجاهات السفلية (II وIII وaVF) وسلبية في الاتجاه aVR. يشير *النظم الجيبي الطبيعي* إلى نظم ينشأ من العقدة الجيبية ويملك معدل يتراوح بين 60-100 ضربة/د لدى الأشخاص البالغين المستيقظين. وتكون معدلات النظم الجيبي الطبيعي أعلى لدى الرضع والأطفال وأخفض خلال النوم، حيث ينخفض أحياناً إلى أقل من 40 ضربة/د. يتم تعصيب العقدة الجيبية بغزارة من قبل الجهاز العصبي الذاتي، حيث يزداد معدلها استجابة للتحريض الودي وينخفض استجابة للتحريض نظير الودي. ويمكن لهذه التأثيرات الذاتية أن تؤدي إلى تبدلات دورية في معدل القلب (تبدل >10٪) تسمى *باضطراب نظم جيبي* (الشكل 10- C4). ويتزامن التبدل هنا مع الدورة التنفسية ويعكس التثبيط الانعكاسي التنفسي للمقوية المبهمية، مؤدياً إلى معدل قلبي أسرع. يعتبر اضطراب النظم الجيبي أقل شيوعاً لدى المرضى كبار السن نتيجة للتناقص المرتبط بالعمر في المقوية نظيرة الودية. وفي حالات نادرة يتجلى إحساس بالمريض عند طول أمد الحلقة (الفاصلة بين موجتين P) بشكل توقف أو خفقان. هذا النظم يعتبر سليماً ولا يحتاج إلى معالجة نوعية.

إن ما يسمى ناظم الخطى الأذيني المتنقل wandering atrial pacemaker هو شكل متغير من اضطراب النظم الجيبي والذي ينحرف فيه ناظم الخطى المسيطر من العقدة الجيبية الأذينية إلى مواقع أذينية أو وصلية أخرى. يظهر على سطح ECG تبدلات في شكل




**الشكل 10-4:** شذوذات العقدة الجيبية. A= تسرع قلبي جيبي بمعدل 123 ضربة/د. يعتبر الانخفاض الرقيق للوصلة ST ظاهرة طبيعية مرتبطة بالمعدل. B= بطء قلب جيبي بمعدل 49 ضربة/د عند مريض يتناول الميتوبرولول. C= اضطراب نظم جيبي. يتبدل معدل القلب نتيجة لتبدلات في المقوية المبهمية مرتبطة بالتنفس. D= متلازمة العقدة الجيبية المريضة. رجفان أذيني شديد يتلوه فترة عفوية طويلة من عدم الانقباض قبل استعادة النظم الجيبي (متلازمة"تسرع-بطء"). E= متلازمة فرط حساسية الجيب السباتي. يؤدي تمسيد الجيب السباتي الأيسر بلطف (السهم) إلى تباطؤ في المعدل الجيبي وبالتالي فترة طويلة من عدم الانقباض. يعود النظم الجيبي الطبيعي بعد توقف 6 ثواني (غير واضح هنا).

الموجة P وتباطؤ دوري في معدل القلب مع تغلب نواظم خطى أبطأ. يعتبر هذا النظم تغيراً طبيعياً لدى الأشخاص الأصغر سناً، خاصة الرياضيين. ولا تكون المعالجة ضرورية عادة.

إن نظماً جيبياً ذو معدل يتجاوز 100 ضربة/د يشار إليه *بتسرع قلبي جيبي* (الشكل 10-4 A) و يكون هذا التسرع عادة إما متواسطاً بالكاتيكول أمين استجابة لحالة فيزيولوجية ( الجهد، فقر الدم، هبوط الضغط، الألم، الحمى، الانسمام الدرقي) أو محدثاً بالأدوية عبر إعطاء محرضات أو مثبطات للمقوية المبهمية خارجية المنشأ (مماثلات بيتا، كاتيكول أمينات، تيوفيللين، كوكايين، كافين، أتروبين). خلال الجهد، يزداد معدل القلب بشكل متزايد حتى يصل إلى حد أقصى (يتحدد بالعمر) والذي يمكن توقعه نوعاً ما بالمعادلة 220 ضربة/د مطروحاً منه عمر المريض. وتتضمن معالجة تسرع القلب الجيبي علاج السبب المستبطن. وعندما يكون المريض عرضياً نتيجة لتسرع القلب، يمكن للعلاج بحاصر بيتا أن يكون فعالاً. إن معدلاً جيبياً لدى بالغ مستيقظ أقل من 60 ضربة /د يعتبر *بطأً جيبياً* (الشكل 10-B4). وهو شائع لدى البالغين الشباب، خاصة الرياضيين جيدي التدريب، ويحدث بشكل متكرر أثناء النوم. ينجم هذا الشذوذ عادة إما عن زيادة المقوية نظيرة الودية (و التي تتحرض بآفات معدية معوية أو بولية تناسلية، زيادة الضغط داخل القحف، احتشاء العضلة القلبية السفلي الحاد، زيادة الحساسية في مستقبلات الضغط السباتية) أو عن انخفاض المقوية الودية (كما في إعطاء حاصرات بيتا، قصور الدرق). إذا أدى بطء القلب إلى حدوث أعراض، نتيجة لهبوط الضغط أو أدى إلى تسرعات نظم متواسطة ببطء القلب، تكون المعالجة مستطبة. يمكن للبطء القلبي المتواسط مبهمياً أن يستجيب للأتروبين. كما أن مماثل بيتا المسمى إيزوبروتيرينول يعتبر مفيداً أيضاً. ونادراً ما تكون هنالك ضرورة لاستخدام ناظم خطى صنعي مؤقت. لا توجد أدوية فعالة وآمنة في العلاج طويل الأمد لهذه الآفة، لذلك يكون وضع ناظم خطى دائم هو العلاج المفضل لدى مرضى بطء النظم الجيبي العرضي المزمن.

قد يحدث *التوقف الجيبي* إما نتيجة لفشل العقدة الجيبية في إصدار النبضة ( *توقف جيبي* sinus arrest) أو نتيجة لفشل النبضة الناشئة في العقدة الجيبية في الانتشار في النسيج حوالي العقدة ونزع استقطاب الأذينة (*حصار مخرج جيبي أذيني* sinoatrial block). يتم تمييز هذه الشذوذات على سطح ECG بالغياب المفاجئ للموجة P المتوقعة. وفي حالة حصار المخرج الجيبي الأذيني، (اضطراب في النقل)، يكون أمد التوقف المتعلق بالموجة P الغائبة هو رقماً مضاعفاً للفاصلة P-P المعتادة. في حين أنه في حالة التوقف الجيبي (اضطراب تشكل النبضة) يكون أمد التوقف غير مرتبط بطول الدورة المعتادة. إن كلاً من فرط المقوية المبهمية ونقص التروية والاحتشاء وتليف العقدة الجيبية الأذينية والأدوية ( الديجوكسين أو مضادات اضطرابات النظم) يمكن أن تساهم في حدوث التوقفات الجيبية. تعتبر المعالجة عادة غير ضرورية علاوة على تمييز وقلب العامل المسبب. وتعالج حالات التوقف العرضية بنفس طريقة علاج بطء القلب الجيبي العرضي.

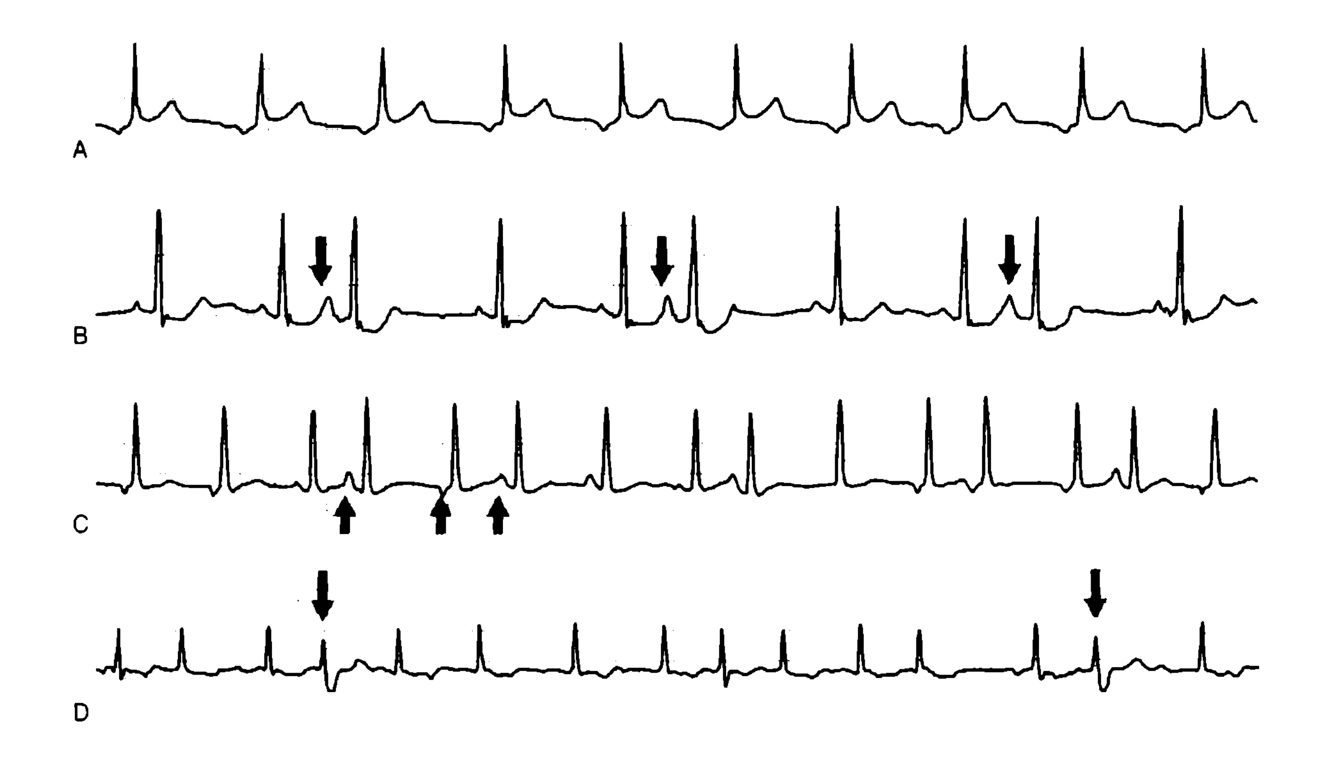
إن اختلاف صفات التوصيل بين الخلايا في العقدة الجيبية والنسيج حول العقيدي يؤمن البيئة المناسبة لحدوث *تسرع القلب بعودة دخول العقدة الجيبية*. يعتبر هذا الاضطراب مسئولاً عن حوالي 10٪ من تسرعات القلب فوق البطينية وقد لا يكون بالإمكان تمييزه عن تسرع القلب الجيبي ما عدا في كونه يبدأ بشكل مفاجئ وبعد زوال استقطاب أذيني باكر. وهو يحدث عادة بمعدل 110-140 ضربة/دقيقة. ويمكن للمناورات التي تزيد المقوية المبهمية (مناورة فالسالفا، تمسيد الجيب السباتي) أن تنهي تسرع القلب. وتعتبر المعالجة المزمنة بالديجوكسين أو حاصرات بيتا، أو حاصرات أقنية الكالسيوم مؤثرة عادة. كما أن الاستئصال بالتواتر الإشعاعي أو تعديل قسم من العقدة الجيبية قد يكون ضرورياً في الحالات المعندة.

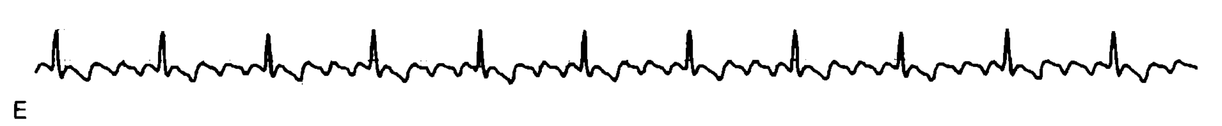
تستخدم تعابير *سوء وظيفة العقدة الجيبية* sinus node dysfunction *ومتلازمة العقدة الجيبية المريضة* sick sinus syndrome في وصف العديد من الحالات التي تتميز بواحد أو أكثر من التظاهرات التالية: (1) توقفات جيبية، (2) بطء قلب جيبي مستمر، سواءً نسبي أو مطلق، (3) شذوذات نقل داخل أذينية و/أو AV عقيدية، (4) SVTs ( عادة رفرفة أو رجفان أذيني) مؤهبة لفترات بطء قلبي أو تتحرض بوجوده (متلازمات 'تسرع-بطء' أو 'بطء-تسرع')، (5) فشل نواظم الخطى خارج العقيدية في الاستجابة لتباطؤات القلب. وغالباً ما تكون متلازمة العقدة الجيبية المريضة (الشكل 10-D4) نتيجة لتبدلات تنكسية في العقدة الجيبية وتتسارع باستخدام الأدوية الفعالة قلبياً مثل حاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم والصنف III من الأدوية المضادة لاضطراب النظم. عادة ما تكون الأعراض متكررة وغالباً ما تعكس تسرع قلبي أو بطء قلبي. ويكون وضع ناظم خطى مستمر أمراً واجباً في حالات بطء القلب العرضية وقد يكون من الضروري السماح بالمعالجة الكافية لتسرعات النظم بسبب أن جميع الأدوية الهادفة إلى السيطرة على تسرع القلب غالباً ما تؤهب لفترات من بطء القلب.

## اضطرابات النظم الأذيني:

تنجم *المعقدات الأذينية الباكرة* *atrial premature complexes* (APCs) عن حدوث شحنة باكرة من نواظم خطى قلبية غير جيبية وإنتاج موجات P على سطح ECG تختلف عن تلك الحادثة أثناء النظم الجيبي الطبيعي (الشكل 10-5 B). وحسب موضع نشوء الـ APC وتوقيتها تبعاً لفترة عصيان العقدة AV، يمكن لهذه المعقدات أن تترافق مع فاصلة PR طبيعية أو متقاصرة أو متطاولة أو قد تفشل في النقل إلى البطينين معاً (APC حاصر)، وهو السبب الأكثر شيوعاً للتوقف على سطح ECG. يمكن لـ APCs التي تنتقل إلى البطينات أن تحدث مركبات QRS طبيعية المظهر أو مركبات تنتقل بشكل شاذ ومنحرف، وذلك نتيجة حدوثها أثناء فترة عصيان جهاز هيس-بوركينج. وغالباً ما تكون هذه المركبات الشاذة من نمط حصار فرع الحزمة الأيمن بسبب طول فترة عصيان هذه الحزمة. وعند حدوث APC بشكل باكر كفاية، يمكن لموجة زوال الاستقطاب أن تؤدي إلى 'إعادة تضبيد' العقدة الجيبية الأذينية وسوف تؤدي إلى توقف غير معاوض، أي أن الفاصلة R-R التي تحيط بالـ APC سوف تكون أقل من ضعفي الفاصلة R-R الطبيعية. لا تصل الـ APCs المتأخرة إلى العقدة الجيبية الأذينية قبل أن تزول عفوياً وبالتالي يتبعها فترة توقف معاوض (الفاصلة R-R المحيطة بالـ APC تساوي ضعفي الفاصلة R-R الطبيعية).

تحدث الـ APCs لدى مرضى في جميع الأعمار، مع أو بدون آفة قلبية مستبطنة. رغم أن حدوثها يزداد في حالات قلبية (آفة دسامية تاجية، احتشاء عضلة قلبية، اعتلال عضلة قلبية) أو غير قلبية




**الشكل 10-5**: اضطرابات النظم الأذيني. A= نظم أذيني منتبذ هاجر. حيث تنقلب الموجات P في هذا الشريط من النظم ضمن الاتجاه II. مما يشير إلى بؤرة أذينية منخفضة لاضطراب النظم هذا. B= انقباضات باكرة أذينية. حيث تنتقل الموجات P الباكرة (الأسهم) مع فاصلة PR أطول قليلاً. يتلو هذه المركبات الباكرة توقفات غير معاوضة (راجع النص). C= تسرع أذيني متعدد البؤر يظهر نظم غير منتظم بشكل غير منتظم بمعدل يقارب 100 ضربة/د. مع ثلاث أشكال مختلفة للموجة P على الأقل (الأسهم) ودون نظم مستبطن مسيطر. D= الرجفان الأذيني. يكون النظم غير منتظم بشكل غير منتظم دون دلائل على فعالية كهربائية أذينية منظمة. يمكن لضربات المركب الواسع الحادثة أحياناً (الأسهم) أن تظهر مركبات بطينية باكرة أو مركبات فوق بطينية منتقلة بشكل شاذ. E= الرفرفة الأذينية. تشاهد موجات الرفرفة بشكل تموجات متميزة ومختلفة للخط القاعدي (نمط أسنان المنشار). ويبلغ معدل النقل 1/4. أي أربع موجات رفرفة لكل مركب QRS.

(الانسمام الدرقي. آفة تنفسية). كما أن كلاً من التدخين والكحول والكافيين يمكن أن يؤهب للـ APCs. غالباً ما تكون لا عرضية ولا تحتاج إلى معالجة خاصة أكثر من معالجة السبب المستبطن أو تجنب المؤهبات. عادة ما تتظاهر الـ APCs العرضية بحدوث الخفقان أو الإحساس بضربات هاربة وغالباً ما يكون بالإمكان السيطرة عليها بحاصرات بيتا. يمكن لهذه الـ APCs أيضاً أن تشكل عاملاً مؤهباً لبدء تسرعات نظم مستمرة.

*في تسرعات القلب الأذينية الهاجرة المنتبذة ectopic atrial tachycardias*. تنشأ موجة زوال الاستقطاب في موضع أذيني غير جيبي، وتحدث بمعدل يتراوح بين 120-240 ضربة/د، وقد تكون عجائبية أو مستمرة. إن الموضع المنتبذ الأكثر شيوعاً هو موقع منخفض في الأذينة اليمنى، ويؤدي إلى موجة P سلبية في الاتجاهات السفلية على سطح ECG ( II وIII وaVF) (الشكل 10-A5). وفي أغلب الأحيان يكون التوصيل AV هو 1/1. لكن عندما يحدث تسرع أذيني مع حصار AV، يجب توقع وجود انسمام بالديجوكسين. غالباً ما تحدث تسرعات القلب الأذينية لدى مرضى مصابين بآفة قلبية متزامنة. وتضمن الآفة الشريانية الإكليلية، والآفة الدسامية، وآفات اعتلال العضلة القلبية، والقلب الرئوي والآفة القلبية الولادية. وغالباً ما يكون من الصعب علاج هذا النمط من اضطراب النظم. وعندما يكون نتيجة للانسمام بالديجوكسين. يؤدي إيقاف الدواء أو المعالجة بأضداد نوعية للديجوكسين إلى زوال اضطراب النظم. أما إذا لم يكن نتيجة للانسمام بالديجوكسين، فتعتبر حاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم هي الركائز الأساسية في المعالجة، مع ترك أدوية الصنف I وIII من العناصر المضادة لاضطرابات النظم للاستخدام في الحالات المعندة. يمكن للاستئصال بالقثطرة أن يؤدي إلى إنهاء اضطراب النظم هذا في حوالي 75-90 ٪ من الحالات.

يترافق *تسرع القلب الأذيني متعدد البؤر multifocal atrial tachycardia* مع نظم غير منتظم يتميز بوجود ثلاث أشكال مختلفة للموجة P أو أكثر، مع معدل قلب يبلغ حوالي 100 ضربة/د(الشكل 10-5 C). يحدث هذا الاضطراب بشكل أكثر شيوعاً لدى مرضى مصابين بآفة رئوية مستبطنة، ويشاهد أيضاً في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد، أو نقص بوتاسيوم الدم، أو نقص مغنزيوم الدم. ويمكن أن

يعتبر استخدام الأمينوفيللين عاملاً مؤهباً أيضاً. تتوجه المعالجة نحو الداء المستبطن. وقد يكون من الصعب السيطرة على النظم في اضطراب النظم هذا، إلا ان الفيراباميل كثيراً ما يكون فعالاً.

يعتبر *الرجفان الأذيني atrial fibrillation* الشكل الأكثر شيوعاً من أشكال تسرعات القلب فوق البطينية المستمرة (الشكل 10-D5). ويعتبر نتيجة للعديد من عرى عودة الدخول الجائلة باستمرار في كلتا الأذينتين، مؤدية إلى حدوث إزالة استقطاب أذيني مشوش جداً مع تقلص أذيني ناتج غير فعال، ونبضات مقذوفة من العقدة AV بمعدلات تتجاوز 400 ضربة/د. وبسبب الخواص النقلية للعقدة AV، يمكن أن يتم حصار العديد من هذه النبضات عند هذا المستوى. ويكون النظم البطيني الناتج غير منتظم بشكل غير منتظم بمعدلات تتراوح بين 120-170 ضربة/د. وفي المعدلات البطينية السريعة، قد يظهر النظم بأنه منتظم، إلا أن القياسات الدقيقة قد تكشف عدم الانتظام. ويشير وجود نظم بطيني منتظم بشكل حقيقي في سياق رجفان أذيني إلى تطور نظم وصلي أو بطيني، وكلاهما قد يكون انعكاساً للتسمم بالديجوكسين. قد يكون الرجفان الأذيني انتيابياً أو مزمناً وقد يكون اضطراب النظم الوحيد الموجود أو جزءاً من اضطرابات نظم أكثر عمومية (متلازمة العقدة الجيبية المريضة). يظهر على سطح ECG نمطاً بطينياً غير منتظم وغياب الفعالية الأذينية المنظمة (لا توجد موجات P). ويشير الفحص السريري لمريض مصاب برجفان أذيني إلى تبدلات في شدة S1، ونظم قلبي غير منتظم، وغياب الموجات a على النبضان الوريدي الوداجي. وفي الفواصل R-R القصيرة جداً التي تحدث بشكل متقطع أثناء معدلات القلب السريعة، يؤدي وجود الحد الأدنى من الزمن للامتلاء الانبساطي وتناقص حجم الموجة الناتج إلى الفشل في إحداث نبض مجسوس. لذلك قد نجد عدم توافق بين معدل القلب المسموع ومعدل النبض المجسوس، مع كون المعدل المسموع انعكاساً أكثر دقة للمعدل البطيني الحقيقي.

يوجد علاقة واضحة بين الرجفان الأذيني والعمر، وتلاحظ زيادة حادة في نسبة الحدوث بعد العقد السابع من العمر. قد يحدث الرجفان الأذيني دون وجود شذوذ قلبي واضح، لكنه يكون أكثر شيوعاً في سياق آفة قلبية مستبطنة، وتتضمن آفة قلبية دسامية (خاصة رثوية)، وقصور القلب، والآفة القلبية بنقص التروية. ويعتبر ارتفاع الضغط الشرياني هو الآفة القلبية الوعائية الأكثر شيوعاً في التأهب لتطور رجفان أذيني. كذلك يمكن أن يؤدي كلاً من التهاب التامور والانسمام الدرقي والصمة الرئوية وذات الرئة وتناول الكحول الحاد المفرط إلى التأهب لحدوث رجفان أذيني، كما أنه يحدث بعد الجراحة في حوالي ثلث المرضى الذين خضعوا لجراحة قلبية. غالباً ما يكون الرجفان الأذيني غير عرضي أو يترافق مع أعراض صغرى فقط مثل الخفقان. وفي المرضى المصابين بآفة شريانية إكليلية سادة، يمكن لمعدل القلب السريع المرافق لبدء الرجفان الأذيني أن يؤهب لحدوث نقص التروية. في حالة المرضى المصابين بتضيق أبهري أو تاجي أو لدى المرضى المعتمدين على المساهمة الأذينية في النتاج القلبي (مرضى ضخامة البطين الأيسر أو مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي أو الضخامي)، يمكن أن يؤدي فقدان التقلصية الأذينية الفعالة عند بدء الرجفان الأذيني إلى انضغاط هيموديناميكي مميز. بالإضافة إلى ذلك، لدى مرضى سبل المجازة (انظر لاحقاً)، يمكن للرجفان الأذيني أن يؤدي إلى معدلات بطينية سريعة بشكل شديد مع فشل هيموديناميكي ناتج.

تشكل معالجة الرجفان الأذيني عملية ثلاثية: (1) السيطرة على معدل القلب، (2) منع الاختلاطات الخثارية المطلقة للصمات، (3) استعادة النظم الجيبي والمحافظة عليه. وتعتبر السيطرة على المعدل البطيني أمراً هاماً لعدة أسباب. حيث أن الأعراض والاختلاطات المسببة لقصور هيموديناميكي تعتبر شائعة أكثر في المعدلات البطينية الأسرع. وكما لاحظنا، يمكن أن تؤدي الاستجابة المسرعة للنظم إلى حدوث نقص التروية عند مرضى الآفة الشريانية الإكليلية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي معدل القلب غير المسيطر عليه إلى تطور سوء وظيفة بطينية متزايدة. يتم السيطرة على معدل القلب عادة بواسطة الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو حاصرات أقنية الكالسيوم. أحياناً يراجع المرضى برجفان أذيني ومعدل نبض بطيني بطيء نسبياً مع غياب أدوية مخفضة للنظم. ويعكس ذلك عادة آفة مستبطنة هامة تصيب جهاز التوصيل.

بسبب الوظيفة الميكانيكية غير الفعالة للأذينات خلال الرجفان، قد تحدث ركودة للدم، خاصة في الزوائد الأذينية، وتؤدي إلى تشكل خثرات وبالتالي حوادث خثارية مطلقة للصمات. بغياب المعالجة المضادة للتخثر، يترافق الرجفان الأذيني مع معدل خطورة 5-6٪ سنوياً للحوادث الصمية. ويكون معدل الخطورة هذا أعلى جداً في سياق آفة دسامية رثوية (>10٪). وتتضمن العوامل السريرية الأخرى التي تزيد من خطورة حدوث الحادثة الصمية عند مرضى الرجفان الأذيني كلاً من حدوث صمات سابقة والداء السكري وارتفاع الضغط وقصور القلب والعمر المتقدم. ولا يوجد اختلاف في معدل حدوث الصمة بين الرجفان الأذيني الانتيابي والمزمن. ومع أخذ هذه الحقيقة بعين الاعتبار، يجب أن يتم معالجة أي مريض مصاب برجفان أذيني مستمر أو متقطع (رغم المعالجة) والذي لا يملك مضاد استطباب للمعالجة المضادة للتخثر بالوارفارين، من أجل الحفاظ على نسبة عالمية للتعديل (INR) تتراوح بين 2.0-3.0.

تعتبر استعادة النظم الجيبي الطبيعي هي الطريقة الأفضل للسيطرة على معدل القلب والحد من خطورة الصمات الخثارية وتحقيق الحد الأعلى من الاستقرار الهيموديناميكي لدى مرضى الرجفان الأذيني. لكن لا يبدو أن هذه المقاربة تنقص من الوفيات لدى هؤلاء المرضى عند مقارنتها مع مقاربة السيطرة الدوائية على المعدل والمعالجة المضادة للخثرات دون استعادة النظم الجيبي. وفي الواقع، هنالك دراستان حديثتان تشيران إلى أن السيطرة على النظم يمكن أن تترافق مع زيادة خطورة الحوادث الجانبية عندما تقارن مع السيطرة على المعدل. عندما يترافق الرجفان الأذيني مع ضعف في الاستقرار الهيموديناميكي، يصبح التحويل القلبي الكهربائي (باستخدام 100-360 جول) هو المعالجة المثلى. ولدى المرضى المستقرين هيموديناميكياً المصابين برجفان أذيني منذ فترة لا تتجاوز 48-72 ساعة، تكون خطورة الصمات الخثارية منخفضة ويمكن محاولة إجراء التحويل القلبي الكهربائي أو الكيمياتي دون معالجة مضادة للتخثر. ويمكن لعناصر الصنف IA (الكوانيدين، البروكائين أميد، الديزوبيراميد) والصنف IC (البروبافينون، الفليكائنيد) و الصنف III (السوتالول والأميودارون) أن تكون مفيدة في استعادة النظم الجيبي وفي المعالجة المحافظة على هذا النظم طويلة الأمد. لكن يجب موازنة فوائد مثل هذه المعالجات مع خطورة الانسمام بمثل هذه العناصر، ويجب أخذ احتمالية الحفاظ على النظم الجيبي بعين الاعتبار. إن المرضى المصابين برجفان أذيني قديم (< 12 شهر) أو بأذينات كبيرة يكونون

أقل احتمالاً للبقاء في النظم الجيبي بغض النظر عن المعالجة المضادة لاضطرابات النظم. في حين أن المرضى المصابين برجفان أذيني منذ فترة تتجاوز 72 ساعة أو الذين تكون مدة اضطراب النظم لديهم غير معروفة، يكونون ذوي خطورة متزايدة لتطوير خثرات أذينية ويجب علاجهم بالسيطرة على المعدل وبالمعالجة المضادة للتخثر لفترة 3 أسابيع على الأقل قبل محاولة إجراء التحويل القلبي. هنالك طريقة بديلة يتم فيها إجراء تصوير للقلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري، فإذا لم تكن الخثرات الأذينية موجودة، يمكن إجراء التحويل القلبي بشكل آمن. يجب الاستمرار بالمعالجة المضادة للتخثر لفترة 3 أسابيع على الأقل بعد نجاح التحويل القلبي لأن التقلص الأذيني الفعال قد يتأخر في العودة.

في حالات نادرة، قد لا يكون بالإمكان السيطرة على المعدل البطيني بالوسائل الدوائية ويصبح من الضروري إجراء الاستئصال بالقثطرة للعقدة AV مع زرع ناظم خطى دائم من أجل تحقيق سيطرة كافية على معدل القلب. وفي الحالات المعندة، قد تكون الجراحة كافية. وتتضمن هذه العملية المربكة إجراء آفات جراحية في الأذينات تعترض حلقات إعادة الدخول وقد تستعيد النظم الجيبي لدى أكثر من 90 ٪ من المرضى. يمكن إجراء هذه العملية أيضاً بواسطة الاستئصال بالتواتر الإشعاعي في مختبر الـ EP.

في المرضى الشباب المصابين برجفان أذيني انتيابي دون وجود آفة قلبية بنيوية مستبطنة، غالباً ما ينشأ اضطراب النظم في بؤرة ضمن الأوردة الرئوية. وكثيراً ما يؤدي الاستئصال بالتواتر الإشعاعي لفوهات الأوردة الرئوية أو العزل الكهربائي للأوردة الرئوية عن الأذينة اليمنى إلى إلغاء اضطراب النظم، ويجب أخذه بعين الاعتبار في هذا السياق.

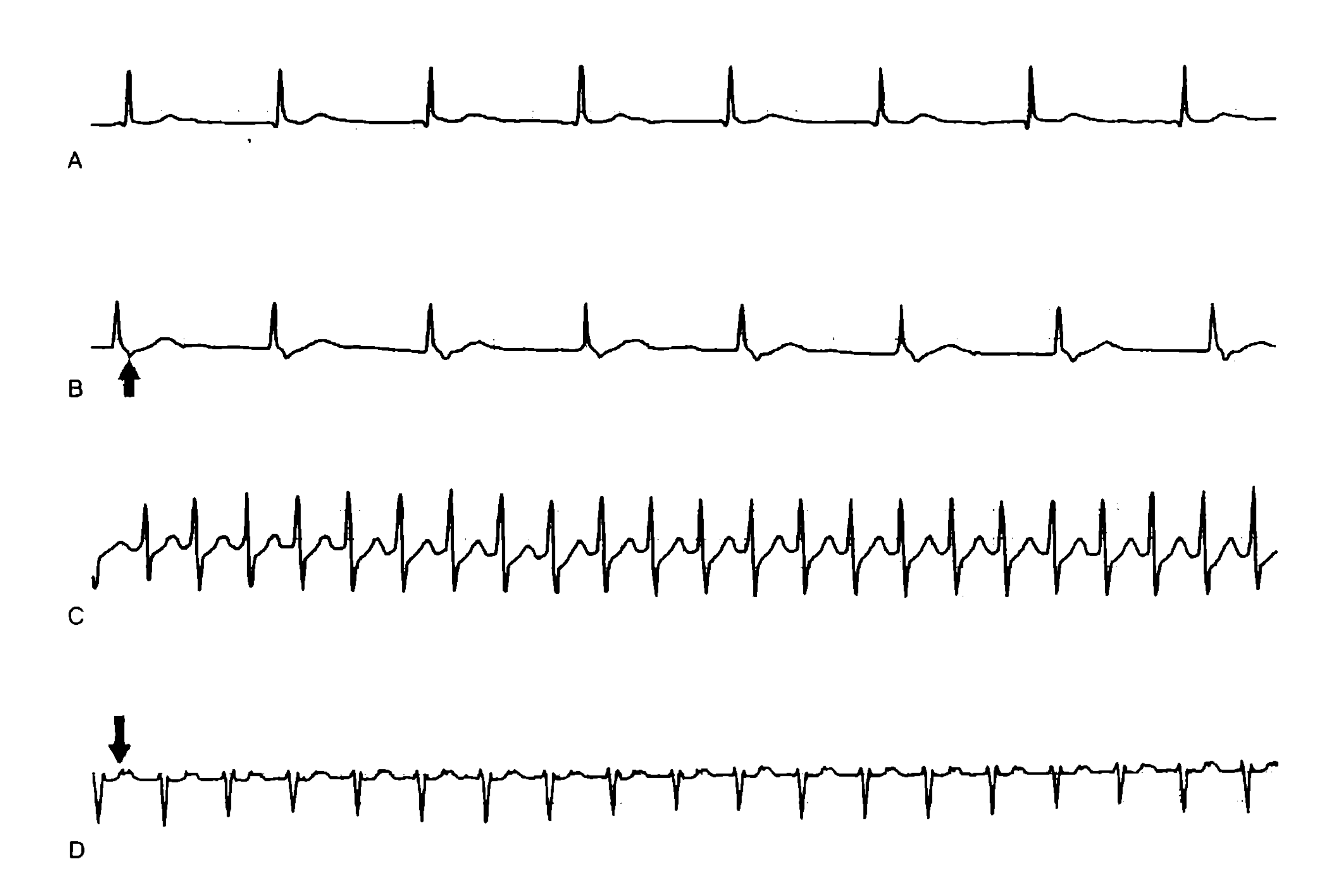
تعتبر *الرفرفة الأذينية atrial flutter* نتيجة لحلقة إعادة دخول مجهرية تؤدي إلى إنتاج زوال استقطاب أذيني في معدل 250-350 ضربة/د (راجع الشكل 10-5 E). ويكون المعدل البطيني الأكثر شيوعاً حوالي 150 ضربة/د، نتيجة لحصار 1/2 في العقدة AV. قد تؤدي أشكال مختلفة من الحصار AV أو نمط وينكباخ من الحصار AV إلى إنتاج نمط غير منتظم من نزع الاستقطاب البطيني. وقد تحدث درجات أعلى من الحصار مع معدلات القلب البطينية البطيئة الناجمة عندما يكون هنالك آفة مستبطنة في جهاز التوصيل أو عند استخدام دواء حاصر للعقدة AV. وكما هو الأمر في الرجفان الأذيني، قد يكون هذا النظم غير عرضي، رغم أن الخفقان يكون شائع الحدوث. وفي المعدلات البطينية الأسرع، قد يحدث نقص تروية أو ضعف هيموديناميكي. ويظهر ECG في الحالة النموذجية تموجات على الخط القاعدي مع نمط أسنان المنشار sawtooth في الاتجاهات السفلية ( II وIII وaVF) ودون شدفة سواء كهربائي بين موجات الرفرفة. ويمكن للمناورات المبهمية أن تزيد مؤقتاً من سوء الحصار AV وتجعل موجات الرفرفة أكثر وضوحاً.

قد تحدث الرفرفة الأذينية لدى المرضى المصابين وغير المصابين بآفة قلبية بنيوية وقد يؤهب لها كل من الانسمام الدرقي والتهاب التامور وتناول الكحول. يتم تطبيق نفس الاعتبارات الملاحظة سابقة في الرجفان الأذيني في تدبير الرفرفة الأذينية، رغم أن السيطرة على المعدل تكون أكثر صعوبة في الرفرفة الأذينية وتكون خطورة حدوث الصمات الخثارية منخفضة نوعاً ما. وعند استخدام التحويل القلبي الكهربائي، غالباً ما تكون الصدمات منخفضة الطاقة نسبياً مؤثرة (25-50 جول). وعند استخدام عناصر الصنف IA من الأدوية المضادة لاضطراب النظم في قلب الرفرفة الأذينية إلى نظم جيبي، يكون من الواجب السيطرة أولاً على المعدل البطيني بواسطة الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو حاصرات أقنية الكالسيوم. يمكن أن تؤدي عناصر الصنف IA إلى إبطاء معدل الرفرفة وتعزيز النقل العقيدي AV، مما يؤدي إلى نقل 1/1 للرفرفة مع معدلات بطينية سريعة جداً. يعتبر الاستئصال بالقثطرة بالتواتر الإشعاعي لحلقة الرفرفة بعودة الدخول فعالة جداً، وتؤدي إلى استعادة النظم الجيبي لدى 90-95 ٪ من المرضى.

## اضطرابات النظم العقيدي الأذيني البطيني (الوصلي):

عندما ينخفض المعدل القلبي الأذيني بشكل كافٍ، سوف تظهر العقدة AV للعيان كناظم خطى مسيطر عند معدل 40-60 ضربة/د. ويسمى ذلك *نظم هروب وصلي junctional escape rhythm* (الشكل 10-6 A وB). أحياناً يمكن لناظم الخطى الوصلي أن يتخطى بشكل غير مناسب ناظم الخطى الأذيني في ضربة واحدة (مركب وصلي باكر) أو لفترات مستمرة من الزمن بمعدلات 60-100 ضربة/د (نظم وصلي متسارع)، أو بمعدلات أعلى من 100 ضربة/د (تسرع قلبي وصلي). تتسارع هذه النظم تدريجياً (أنماط نظم غير انتيابية) أو تحدث فجأة (أنماط نظم انتيابية). يظهر الـ ECG في أنماط النظم الوصلي هذه **مركب** QRSضيق مماثل لـ QRS في النظم الجيبي الطبيعي. وكثيراً ما تشاهد أدلة على نزع الاستقطاب الأذيني بالطريق الراجع. مع انقلاب موجة P يحدث إما مع وصلة PR قصيرة جداً أو فوراً بعد مركب QRS. تعتبر أنماط النظم هذه شائعة لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية السفلي أو بعد جراحة قلبية. ويجب أيضاً استبعاد الانسمام بالديجوكسين كسبب لها. ولا توجد ضرورة لتطبيق معالجة نوعية لهذه الأنماط من النظم القلبي.

يعتبر *تسرع القلب بعودة الدخول العقيدي ( AV nodal AV reentrant tachycardia)* النمط الأكثر شيوعاً لـ SVT الانتيابي ويتميز ببدء وإنهاء مفاجئين لمركب QRS ضيق مع تسرع قلبي منتظم بمعدلات 150-250 ضربة/د (الشكل 10-6 C). قد يشاهد مركب QRS عريض إذا كان هنالك نقل شاذ في جهاز هيس-بوركينج. قد تحدث هذه الأنماط للنظم في أي عمر، وتكون أكثر حدوثاً نوعاً ما لدى النساء. وقد تحدث في غياب آفة قلبية عضوية، وقد تكون قصيرة الأمد أو مستمرة، وقد تسبب أعراض الخفقان والألم الصدري والزلة وما قبل الغشي. تعتبر AVNRT نتيجة لحلقة عودة دخول مجهرية تستخدم طريقين متميزين في العقدة AV. وتبدأ عادة بـ APC يدخل حلقة عودة الدخول ويستخدم الطريق البطيء بشكل الطرف المتقدم نحو الأمام والطريق السريع بشكل الطرف ذو الاتجاه الراجع. ويتم زوال استقطاب الأذينات والبطينات بشكل تلقائي كامل تقريباً، مع حدوث الموجة P بالطريق الراجع في القسم الانتهائي من المركب QRS أو في الشدفة ST ( تسرع قلبي قصير RP). وفي حالات نادرة (10٪)، تسافر حلقة عودة الدخول في الاتجاه المعاكس ويزول استقطاب البطينات قبل الأذينات، مما يؤدي إلى موجة P بالطريق الراجع تحدث بعد الموجة T (تسرع قلبي طويل RP). يمكن للمناورات المبهمية (تمسيد الجيب السباتي، مناورة فالسالفا، السعال) أن تنهي نوبة منها عبر إحداث زيادة عابرة في حصار العقدة AV. كما يؤدي الأدينوزين (6-12 ملغ وريدياً) إلى إنهاء النوبات في أكثر من 95٪ من الحالات ويعتبر المعالجة المثلى في حالة فشل المناورات المبهمية. وفي حالات نادرة، يكون التحويل القلبي بالتيار المباشر ضرورياً. ويعتبر الإعطاء الوريدي لكل من حاصرات بيتا أو الديجوكسين أو حاصرات أقنية الكالسيوم مؤثراً أيضاً بشكل شديد في المعالجة الحادة، كما تعتبر الأشكال الفموية



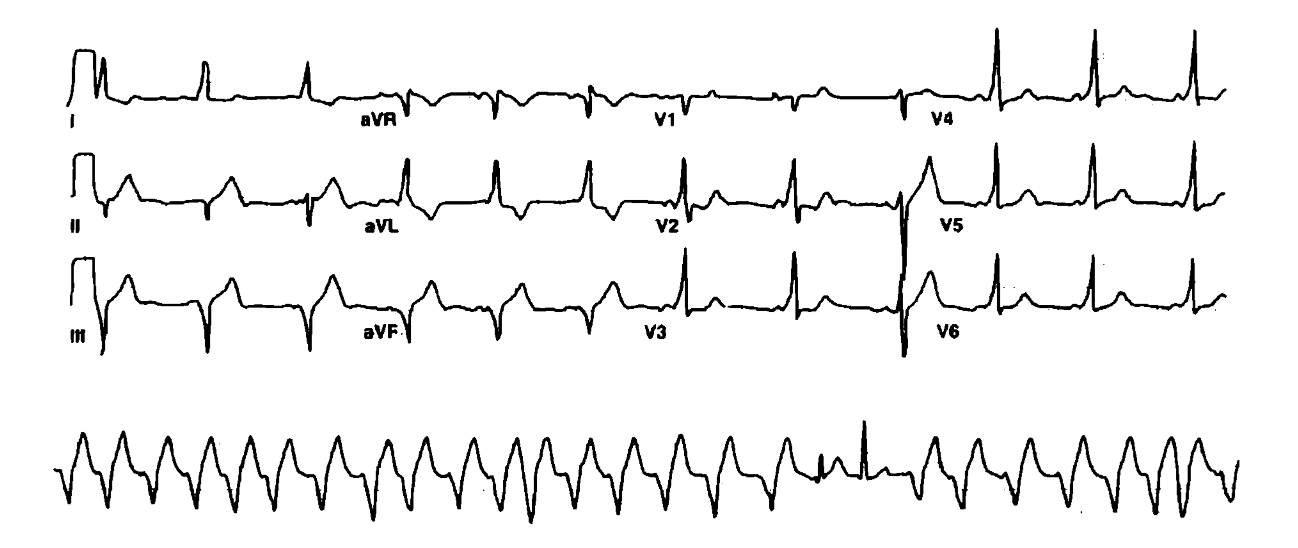

**الشكل 10-6**: اضطرابات النظم العقيدي الأذيني البطيني (AV). A= نظم هروب وصلي عند معدل 58 ضربة/د لدى شخص عولج بالديجوكسين والميتوبرولول من أجل السيطرة على الرجفان الأذيني المستبطن لديه (تنظيم الرجفان الأذيني). B= نظم هروب وصلي عند معدل 50 ضربة/د يظهر موجات P بالطريق الراجع بعد كل مركب QRS (السهم). C= تسرع قلب بعودة الدخول عقيدي AV عند معدل 185 ضربة/د. تختفي الموجات P بالطريق الراجع ضمن المركب QRS. D= تسرع قلب بعودة الدخول AV سوي الاتجاه عند معدل 146 ضربة/د لدى مريض مصاب بمتلازمة وولف باركنسون وايت. تشاهد الموجات P بالطريق الراجع بوضوح تبدل من شكل الموجة الطبيعية (السهم).

لها فعالة في المعالجة المزمنة. تعتبر عناصر الصنف IA وIC وIII من الأدوية المضادة لاضطراب النظم مفيدة في الحالات المقاومة. ويمكن أن يؤدي تطبيق الاستئصال بالقثطرة بالتواتر الإشعاعي على طرف واحد من حلقة عودة الدخول إلى شفاء AVNRT لدى أكثر من 90٪ من الحالات، مع نسبة خطورة منخفضة لتحريض حدوث حصار القلب التام (<2٪) وضرورة استخدام ناظم خطى دائم.

## اضطرابات النظم في التبادل الأذيني البطيني:

في الحالة الطبيعية، تشكل العقدة AV الطريق الوحيد الذي يسمح لموجة زوال الاستقطاب بالانتقال من الأذينات إلى البطينات. لكن قد يكون هنالك شرائط شاذة من النسيج (طرائق إضافية أو سبل مجازة) والتي تشكل طرق نقل إضافية. وتختلف صفات النقل لهذه المجازات عن صفات النقل في العقدة AV بأنها يمكن أن تنقل بمعدلات سرعة عالية جداً دون تطوير حصار للنقل (أي أنها لا تظهر صفة النقل المتناقص التي يبديها النسيج الوصلي الطبيعي). يمكن لسبل المجازات أن تنقل في اتجاه واحد فقط أو تكون ثنائية الاتجاه. وتؤمن هذه الصفات البيئة المناسبة لحدوث تسرعات النبض بعودة الدخول العيانية باستخدام سبيل المجازة كطرف أول من حلقة عودة الدخول واستخدام العقدة AV كطرف ثاني لها. تشكل متلازمة WPW الطريق الإضافي الأكثر شيوعاً وتنجم عن الوصل المباشر من النسيج الأذيني إلى العضلية القلبية البطينية (الشكل 10-7). وتكون الطرائق الأخرى أقل حدوثاً وقد تصل النسيج الأذيني مباشرة مع جهاز هيس-بوركينج (الطريق الأذينية العقيدية أو Lown-Ganong-Levine). إن الغالبية العظمى من مرضى السبل المجازة يملكون قلباً طبيعياً من الناحية التشريحية، رغم وجود تزايد في نسبة حدوث الطرائق الإضافية لدى المرضى المصابين بتشوه أبستاين في الدسام مثلث الشرف.

عندما يقوم سبيل المجازة في متلازمة WPW بالنقل حسب الاتجاه للأمام، قد يحدث قبيل استثارة للبطينات، أي يتم نقل نزع استقطاب أذيني إلى البطينات بسرعة أكبر عبر السبيل المجازة من السرعة عبر العقدة AV وتؤدي إلى فاصلة PR قصيرة (<0.12 ميلي ثانية). يتم نزع استقطاب المنطقة من البطين في موضع السبيل المجازة بشكل أبكر، قبل إزالة استقطاب بقية البطين بواسطة طرق النقل المعتادة.




**الشكل 10-7**: متلازمة وولف-باركنسون-وايت (WPW). يشير القسم العلوي إلى تخطيط قلب ذو 12 اتجاه لدى مريض مصاب بـ WPW. ويظهر فاصلة PR قصيرة وتباطؤ الموجة للأعلى في المركب QRS في عدة اتجاهات (موجات دلتا). يشير القسم السفلي إلى رجفان أذيني سريع لدى مريض مصاب بـ WPW. إن عدم انتظام أطوال الحلقات ومركبات QRS العريضة المرافقة لمركبات QRS طبيعية، والمعدل السريع جداً يشير إلى تشخيص الرجفان الأذيني بوجود سبيل مجازة أذينية بطينية.

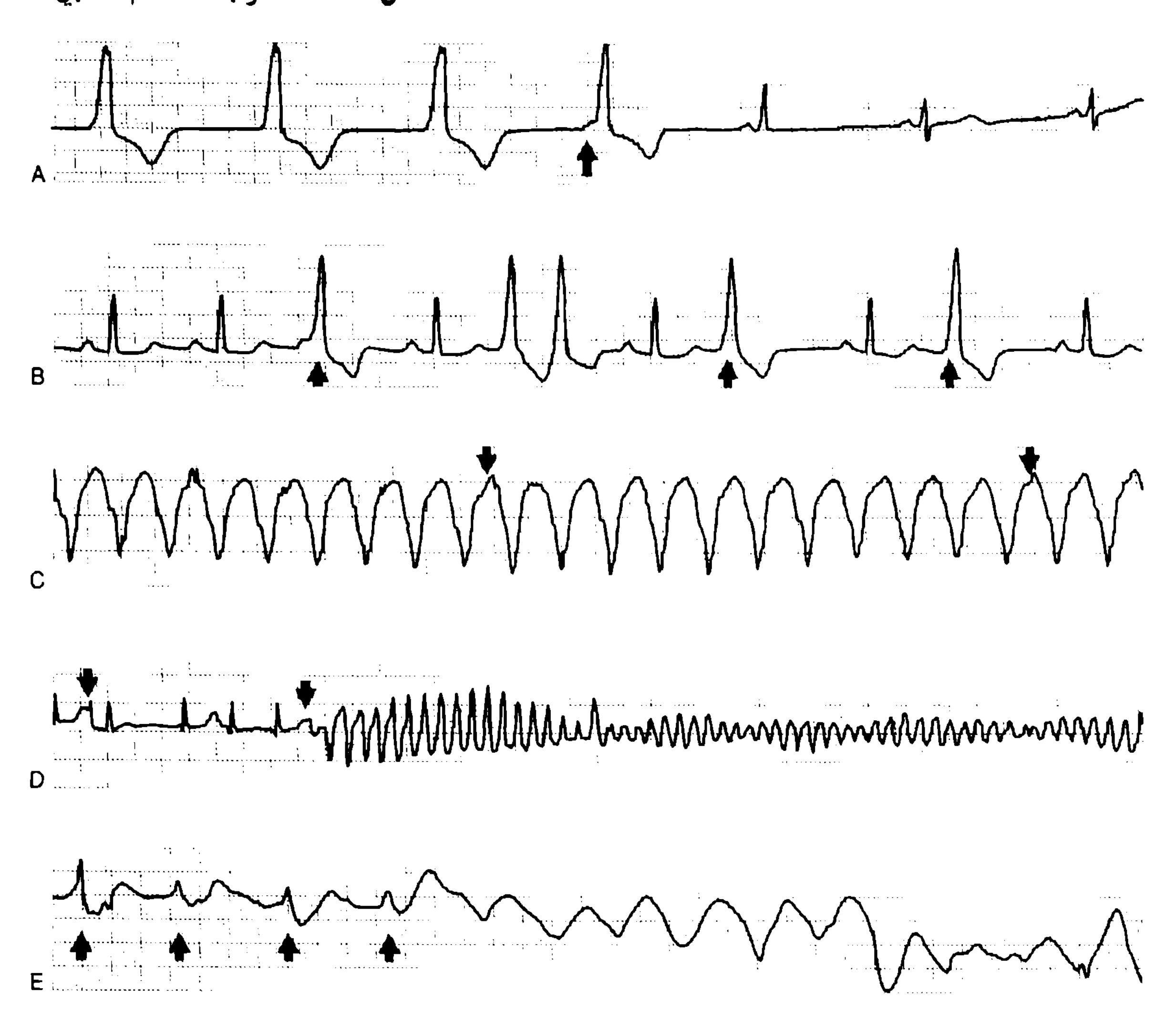
ويكون الـ QRS الناتج هو اندماج مركب ينشأ من تفعيل البطينات عبر سبيلين منفصلين. وتتحدد شدة قبيل الاستثارة بالصفات الوصلية لسبل النقل، فكلما تباطأ النقل العقيدي AV، كلما خضع قسم أكبر من البطين لقبيل استثارة من خلال الانتقال للأسفل عبر السبيل المجازة. ومع تظاهر طريق إضافية، يمكن تمييز قبيل الاستثارة على سطح الـ ECG بتباطؤ القسم البدئي من مركب QRS (موجة دلتا) ويعتبر مشخصاً لمتلازمة WPW. قد يتوضع السبيل المجازة في مواضع مختلفة في الجانب الأيسر أو الأيمن من القلب، مما يؤدي إلى تظاهرات مختلفة على الـ ECG. أحياناً، لا يكون بإمكان الطريق الإضافية النقل باتجاه الأمام، وبالتالي لا يحدث قبيل استثارة بطينية ولا يكون هنالك دليل لسبيل المجازة على سطح ECG (طريق إضافية محجوبة).

إن اضطراب النظم الأكثر شيوعاً في متلازمة WPW هو *AVRT سوي الاتجاه orthodromic* والتي يتم استخدام العقدة AV فيه كطرف الاتجاه للأمام في الحلقة وسبيل المجازة كطرف الاتجاه الراجع. يؤدي ذلك إلى إنتاج مركب QRS ضيق على سطح الـ ECG، ما لم يكن هنالك نقل شاذ. يمكن ملاحظة موجة P بالاتجاه الراجع، وتترافق عادة مع فاصلة RP قصيرة. وبشكل أقل شيوعاً، قد يحدث AVRT متعاكس التوصيل antidormic والذي يستخدم الطريق الإضافية كطرف الاتجاه للأمام والعقدة AV كطرف الاتجاه الراجع. ويؤدي ذلك إلى حدوث قبيل استثارة كامل في البطينات مع مركب QRS عريض شاذ على الـ ECG. وحيث أن العقدة AV تشكل مكوناً مهماً في كلا شكلي الـ AVRT، يؤدي الحصار المؤقت للعقدة AV عبر المناورات المبهمية أو الأدوية إلى قطع الحلقة وإنهاء تسرعات النظم. يزداد حدوث تسرعات النظم الأذينية (مثل الرجفان أو الرفرفة الأذينية) لدى مرضى السبل المجازة. وعندما تحدث اضطرابات النظم هذه، تكون الأدوية الحاصرة للعقدة AV مضادة استطباب، حيث يؤدي استخدام الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو حاصرات أقنية الكالسيوم في هذه الحالة إلى تباطؤ النقل عبر العقدة AV مع ما ينتج عن ذلك من تفضيل استثارة البطينات عبر النقل الـ AV الإضافي. وتكون المعدلات البطينية السريعة جداً محتملة هنا وقد تؤهب إلى فشل هيموديناميكي وموت مفاجئ.

عند ملاحظة موجة دلتا على الـ ECG لدى مريض ما دون وجود أعراض، لا تكون هنالك ضرورة لأية معالجة. ولدى مرضى النوب المتكررة من AVRT، يمكن للمعالجة المزمنة الدوائية بواسطة الأدوية التي إما تبطئ النقل في العقدة AV (الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات أقنية الكالسيوم) أو تزيد من فترة العصيان في السبيل الإضافية (عناصر الصنف IAو IC وIII من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم) أن تكون فعالة. ويعتبر الإعطاء الوريدي للبروكائين أميد هو العلاج المثالي من أجل السيطرة الجيدة على معدل الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية لدى مرضى السبل المجازة. ويجب اللجوء إلى التحويل القلبي الكهربائي في فترة باكرة لدى هؤلاء المرضى. ويعتبر الاستئصال بالقثطرة بالتواتر الإشعاعي للطريق الإضافية هو العلاج المثالي للمرضى العرضيين ويملك نسبة نجاح تتجاوز 95٪.

## شذوذات النظم البطيني:

تنجم *المركبات البطينية الباكرة ventricular premature complexes* (VPCs) عن إزالة الاستقطاب العفوي للعضلية القلبية البطينية. ويكون الناتج هو مركب QRS عريض (> 120 ميلي ثانية)ذو شكل شاذ ويحدث أبكر من المتوقع. كما أن طور إعادة الاستقطاب يكون أيضاً شاذاً ويؤدي إلى تبدلات في الشدفة ST والموجة T تتوجه عكس الانحراف الرئيسي في المركب QRS. يمكن لموجة زوال الاستقطاب أن تنتقل بالطريق الراجع عبر العقدة AV. وتزيل استقطاب الأذينات، وتؤدي إلى موجة P بالطريق الراجع على سطح الـECG. في العادة، لاتصل موجة زوال الاستقطاب هذه إلى العقدة الجيبية الأذينية قبل




**الشكل 10-8:** شذوذات النظم البطيني. A= النظم البطيني الذاتي. يوجد بطء قلب جيبي وسمح بهروب نظم بطيني ذاتي عند معدل مشابه لمعدل العقدة الجيبية. يسبق المركب الرابع بموجة P. والـ QRS الناتج يكون ضيقاً بشكل خفيف من ذلك الذي يسبقه نتيجة للاندماج الجزئي للنبضات البطينية وفوق البطينية. كذلك يعتبر الـ QRS التالي مركباً مندمجاً. ويعود بعده بطء القلب الجيبي مع نقل أذيني بطيني AV طبيعي. B= مركبات بطينية باكرة متعددة (الأسهم). تتلو ضربات المركبات العريضة توقف معاوض كامل (راجع النص). ويعكس المركب QRS الخامس والسادس زوجاً بطينياً. C= تسرع قلب بطيني أحادي الشكل عند معدل 200 ضربة/د. يكون المركب QRS عريضاً وتظهر الموجات P بأنها تبدل أحياناً من شكلية QRS (الأسهم) . مما يعكس الافتراق الأذيني البطيني. D= تسرع القلب البطيني متعدد الأشكال (torsades de pointes). (ملاحظة: شريط النظم هو بنصف السرعة العادية). هنالك تطاول QT. وتظهر عدة مركبات QRS عند قمة الموجات P التي تسبقها (الأسهم). مع ما ينتج عنه من إحداث تسرع قلب عريض المركب يبدو أنه يدور حول الخط القاعدي. E= رجفان بطيني. في البدء يوجد نظم "نزعي" (الأسهم) لكنه ينقلب إلى رجفان بطيني. يكون الخط القاعدي غير منتظم دون دلائل على وجود فعالية كهربائية بطينية منظمة.

زوالها عفوياً، وبالتالي لا يتأثر المعدل الجيبي. لذلك يتلو معظم الـ VPCs فترة توقف معاوض كامل، وبالتالي تكون الفاصلة R-R المحيطة بالـ VPC ضعفي الفاصلة الـ R-R الطبيعية (الشكل 10-8 B). أحياناً، يمكن أن يحدث VPCدون أن يؤثر على المعدل البطيني أو الجيبي المستبطن (VPC مقحم). قد يحدث الـ VPCs بشكل تقلصات مفردة، أو ضمن أزواج (زوجاً بطينياً) أو ضمن مجموعات من ثلاث ضربات أو أكثر (VT). ويمكن أن تحدث بين كل مركبين (النظم التوأمي البطيني)، وبعد كل ثالث مركب (النبض الثلاثي البطيني)، وهكذا. كذلك يمكن أن تحدث بشكل واحد (أحادية الشكل) أو تختلف في المظهر (متعددة الأشكال). غالباً ما توجد علاقة ثابتة بين VPCs ومركب الـ QRS السابق. وعندما تتبدل هذه العلاقة، تشير إلى وجود بؤرة بطينية زال استقطابها بمعدل مستقل عن العقدة الجيبية، هذا ما يسمى البؤرة جانب الانقباضية.

تحدث الـ VPCs بتواتر متزايد عند وجود آفة قلبية مستبطنة (داء شرياني إكليلي، اعتلال عضلة قلبية، انسدال دسام تاجي)، ومع العمر المتقدم والشذوذات الاستقلابية (مثل نقص بوتاسيوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم، ونقص الأكسجة)، والانتان، ونقص تروية العضلة القلبية الحاد والشدة العاطفية ومع الاستخدام الزائد للكافيين أو التبغ

أو الكحول. وغالباً ما تكون غير عرضية، إلا أنها قد تنتج الخفقان وفي حالات نادرة هبوط الضغط. وبغياب آفة قلبية مستبطنة، لا يمتلك الـ VPCs أية أهمية إنذارية على الأغلب. في حين أنه عند وجود آفة قلبية (خاصة داء نقص تروية قلبية) يشير الـ VPCs إلى زيادة نسبة خطورة الموت القلبي. إلا أن كبت الـ VPCs بواسطة الأدوية المضادة لاضطرابات النظم لا يبدو أنه يحسن نسبة الوفاة. بل يمكن في الواقع أن يترافق مع ازدياد حالات الموت القلبي. وبالتالي، يجب علاج الـ VPCs فقط من أجل السيطرة على الأعراض. وقد تكون حاصرات بيتا فعالة في هذا المجال، رغم أن عناصر الصنف IA أو الصنف III قد تكون ضرورية أحياناً.

عندما تفشل نواظم الخطى البدئية أو يتم حصار نقل النبضة الأذينية إلى البطينات (انظر لاحقاً)، يكتسب النسيج العضلي القلبي البطيني وظيفة ناظم خطى. ويكون نظم الهروب البطيني الناتج عادة ضمن معدل 30-40 ضربة/د، لكنه قد يكون أسرع ليصل إلى معدل 60-100 ضربة/د (نظم بطيني ذاتي متسارع AIVR) (الشكل 10-A8). ويجب عدم كبح نظم الهروب هذا، لأنه يمكن أن يمثل الفعالية الناظمة للخطى الوحيدة المتبقية لدى المريض. يمكن أن يحدث الـ AIVR أيضاً إذا ارتفعت ذاتية البطينات بشكل غير طبيعي بحيث تتغلب على معدل ناظم الخطى الطبيعي بالرغم من نشوء النبضة الطبيعية وانتقالها. وكثيراً ما يلاحظ ذلك بعد معالجة إعادة إرواء ناجحة لاحتشاء عضلة قلبية حاد ولا يتطلب معالجة نوعية ما لم تكن الأعراض موجودة.

يعرف *تسرع القلب البطيني* *ventricular tachycardia* بأنه حدوث ثلاث أو أكثر من إزالة الاستقطاب البطيني المتعاقب على معدل أكبر من 100 ضربة/د. وتكون مركبات الـ QRS الناتجة على سطح الـ ECG شاذة، كما وصفت سابقاً في الـ VPCs. وقد تكون أحادية الشكل أو عديدة الأشكال (الشكل 10-8 C وD). قد نجد دلائل على فعالية أذينية مستقلة (افتراق أذيني بطيني AV dissociation). لكن، عند وجود نقل بالطريق الراجع للأذينات، يكون الافتراق الأذيني البطيني غير موجود. أحياناً، يمكن أن يتم نقل نزع استقطاب جيبي طبيعي إلى البطينات قبل حدوث نزع الاستقطاب البطيني المرضي ويؤدي إلى مركب QRS يبدو طبيعياً (ضربة قبض capture beat). وإذا وصل زوال الاستقطاب الأذيني إلى البطينات بشكل تلقائي مع زوال الاستقطاب البطيني العفوي، يمكن أن ينجم عنه مركب مندمج. تعتبر هذه الشذوذات واسمات مرضية للـ VT. وعندما يستمر الـ VT لأكثر من 30 ثانية أو يحتاج إلى إنهاء بسبب عدم الاستقرار الهيموديناميكي، يعتبر مستمراً. في حين أنه إذا استمر لأقل من 30 ثانية، يعتبر غير مستمر.

عندما يحدث تسرع بطيني عريض المركب، من المهم تحديد فيما إذا كان VT أو SVT مع شذوذ، حيث أن التطبيقات العلاجية والإنذارية تختلف بشكل واضح. عندما يترافق SVT مع مركب QRS ضيق، يكون التشخيص سهلاً. عندما يحدث SVT في سياق حصار فرع حزمة موجود سابقاً، أو ينتقل بشكل شاذ نتيجة للحصار المتعلق بالمعدل في جهاز هيس بوركينج، أو ينتقل عبر طريق إضافية، يكون مركب الـ QRS الناجم عريضاً وقد يكون من الصعب تمييزه عن VT. هنالك عدة عوامل يمكن أن تفيد في وضع هذا التمييز.

**الجدول 10-7: المظاهر التي تميز الـ VT عن SVT مع شذوذ**

| الميزات | الاستخدام |
|---|---|
| **ميزات مساعدة:** | |
| موجات cannon a في النبضان الوريدي الوداجي | تقترح VT |
| قصة CAD | تقترح VT |
| أول اضطراب نظم بعد AMI | تقترح VT |
| مدة QRS > 0.16 ثانية | تقترح VT |
| انحراف المحور عن الخط القاعدي | تقترح VT |
| QRS أثناء تسرع القلب مماثلة للـ QRS أثناء النظم الجيبي | تقترح SVT |
| انسجام QRS إيجابي | تقترح VT |
| وجود افتراقAV، ضربات قبض، أو ضربات مندمجة | مشخصة للـ VT |
| إنهاء اضطراب النظم بالأدينوزين | تقترح SVT |
| **ميزات غير مساعدة:** | |
| أعراض موجودة | |
| ضغط الدم | |
| معدل القلب | |
| غياب الافتراق AV | |

AMI= احتشاء عضلة قلبية حاد، AV= أذيني بطيني، CAD= آفة شريانية إكليلية، SVT= تسرع قلبي فوق بطيني، VT= تسرع قلبي بطيني

حيث أن وجود افتراق AV أو ضربات قبض أو مركبات مندمجة يعتبر مشخصاً للـ VT. لكن غياب هذه الميزات لا يعتبر مفيداً، حيث أنها تكون موجودة عند 50 ٪ فقط من المرضى. كما أن التسرع القلبي عريض المركب الذي يحدث في سياق نقص تروية أو لدى مريض معروف بإصابته بآفة قلبية بنقص التروية يعتبر VT في أكثر من 90٪ من الحالات. لا يمكن استخدام معدل القلب والضغط الدموي ووجود أو غياب الأعراض في تمييز هذه الحالات من اضطرابات النظم، في حين أن موجات cannon a متقطعة في النبضان الوريدي الوداجي تقترح وجود VT. عند حدوث مركب QRS شاذ لدى مريض ذو نظم جيبي طبيعي وكان مركب الـ QRS أثناء التسرع مماثلاً له، يكون النظم SVT على الأغلب. قد يفيد الأدينوزين في تحديد السببية، حيث أنه في الـ SVT، يؤدي حصار العقدة AV المحرض بالأدينوزين إلى إظهار الفعالية الأذينية وقد يؤدي إلى إنهاء اضطراب النظم، في حين أنه غالباً ما لا يكون هنالك أي تأثير للأدينوزين على الـ VT. يجب عدم استخدام الفيراباميل كاختبار تشخيصي على الإطلاق لأنه قد يؤهب لحدوث VF إذا كان النظم البدئي هو VT. يشير الجدول 10-7 إلى الميزات التي قد تفيد في تمييز اضطرابات النظم هذه عن بعضها البعض.

يحدث الـ VT بشكل أكثر تكراراً لدى مرضى مصابين بآفة قلبية مستبطنة، تشمل نقص التروية الحاد، واحتشاء سابق مع تشكل ندبة، واعتلال عضلة قلبية احتقاني، وسوء تصنع بطين أيمن، وآفة قلبية ضخامية. وتتضمن الآلية عادة عودة دخول في النسيج العضلي القلبي البطيني، لكنه قد ينشأ أيضاً في جزء مصاب من الجهاز الناقل (عودة دخول فرع الحزمة). يمكن أيضاً لبعض الشذوذات الاستقلابية (مثل فرط بوتاسيوم الدم ونقص الأكسجة) وبعض الأدوية (وتشمل

الديجوكسين والأدوية المضادة لاضطرابات النظم) أن تؤهب لحدوث VT، ويكون ذلك على الأغلب نتيجة لإبداء النظم الذاتي. أحياناً، قد يحدث VT بشكل عفوي بغياب أي سبب واضح أو آفة قلبية مستبطنة.

تتضمن المعالجة الحادة للـ VT المستقر هيموديناميكياً استخدام الليدوكائين وريدياً. وإذا لم يكن فعالاً، يجب تجريب البروكائين أميد أو البريتيليوم. وقد تبين أن إعطاء الأميودارون وريدياً يفيد بشكل كبير في التدبير الحاد لتسرعات النظم البطينية وبأنه الوحيد من بين مضادات اضطرابات النظم الذي يؤدي إلى خفض نسبة الوفيات في توقف القلب الناجم عن VT أو VF. ولدى المرضى غير المستقرين هيموديناميكياً (هبوط ضغط، نقص تروية فعال، قصور قلب احتقاني واضح)، يجب فوراً إجراء تحويل قلبي كهربائي متزامن. ويمكن أن تكون الصدمات منخفضة الطاقة فعالة نسبياً (10–50 جول)، لكن قد تبرز الحاجة أحياناً لإجراء صدمات بطاقة تصل إلى 360 جول. قد يكون الـ VT المحدث بالديجوكسين معنداً على التحويل القلبي أو قد يتدرك نحو VF. وقد يكون الفينيتوئين مؤثراً في هذا النمط الخاص من VT. إن تسرعات النظم البطينية التي تحدث في سياق نقص التروية أو الاحتشاء الحاد تستجيب إلى معالجة نقص التروية ولا تتطلب معالجة طويلة الأمد مضادة لاضطرابات النظم.

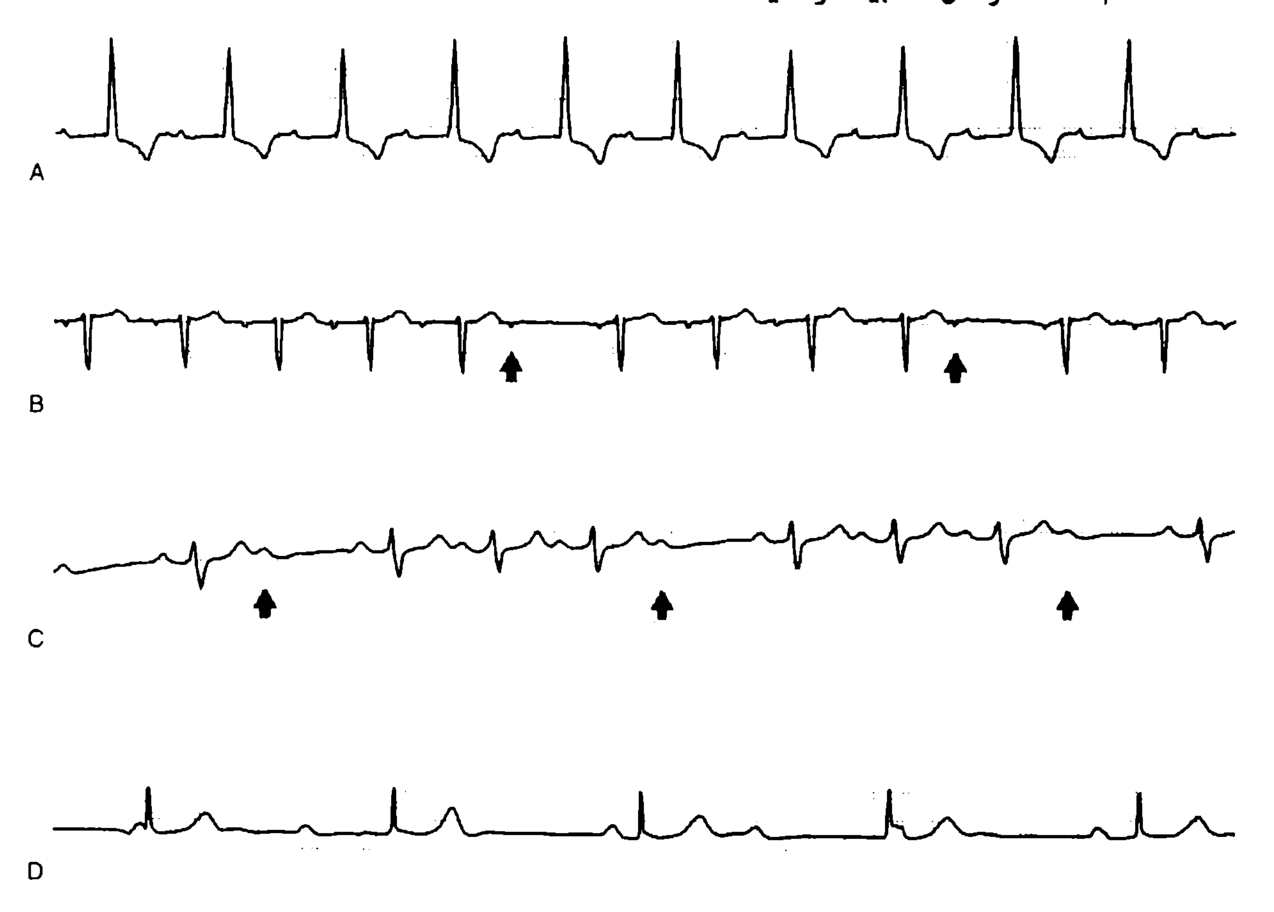
ما تزال المعالجة المزمنة المناسبة لتسرعات القلب البطينية المتقطعة غير واضحة بشكل كامل. عادة ما يكون VT غير المستمر لا عرضي، لكنه يكون مؤشراً لزيادة نسبة الوفيات القلبية لدى زمر معينة من المرضى مصابين بآفة قلبية بنيوية أو بنقص التروية. وبالرغم من أن المعالجة الدوائية لاضطراب النظم هذا لا يبدو أنها تنقص من نسبة الوفيات في معظم الحالات، إلا أن المرضى الذين يتظاهرون بـ VT غير مستقر هيموديناميكياً أو المصابين بـ VT ناكس مستمر بالرغم من المعالجة الهجومية للأسباب المؤهبة العكوسة المحتملة (مثل نقص التروية، الشذوذات الاستقلابية، الانسمام الدوائي، قصور القلب) يمكن أن يستفيدوا من المعالجة المزمنة المضادة لاضطرابات النظم. وقد استخدمت العديد من العناصر الدوائية لهذه الغاية، وتشمل الكوانيدين، والبروكائين أميد، والديزوبيراميد، والبروبافينون، والميكسيليتين، والأميودارون، والسوفتالول. ويجب أخذ خطورة حدوث ما قبيل اضطراب النظم بعين الاعتبار لدى كل مريض. ولدى مرضى ذوي وظيفة طبيعية للبطين الأيسر، يعتبر السوفتالول والأميودارون هي العناصر الأكثر فعالية. ويعتبر الأميودارون هو العلاج المثالي لدى مريض مصاب بضعف في الوظيفة البطينية. بالرغم من ذلك، يحصل معظم المرضى المصابين بـ VT مستمر ناكس أو هام هيموديناميكياً على فائدة أفضل لدى زرع AICD أكثر من المعالجة المضادة لاضطراب النظم. ولدى المرضى ذوي AICDs مزروعة، قد يكون الاستمرار بالمعالجة المضادة لاضطراب النظم ضرورية للحد من تكرار الصدمات المجراة. يعتبر الـ VT في مخرج البطين الأيسر نمطاً خاصاً من الـ VT يحدث لدى أفراد صغار بالسن وسليمين صحياً، وكثيراً ما يتحرض حدوثه بالجهد، ويترافق مع شكل حصار فرع الحزمة الأيسر على ECG، ويعنو للمعالجة بالفيراباميل. ومع التحسينات في التقنيات التداخلية، أصبح تحديد موقع بؤرة بطينية شاذة ومن ثم تعريضها للاستئصال بالتواتر الإشعاعي أمراً شافياً أحياناً في العديد من أشكال الـ VT.

تشكل *الرفرفة البطينية* *ventricular flutter* شكلاً من VT أحادي الشكل والذي يحدث عند معدل 300 ضربة/د، وهو نظم غير مستقر هيموديناميكياً. في حين أن *الرجفان البطيني* *ventricular fibrillation* هو نظم بطيني مشوش غير منظم يؤدي إلى تقلص بطيني غير فعال، وفشل هيموديناميكي سريع والموت إذا لم يتم إنهاؤه فوراً (الشكل 10–8 E). و يتميز على ECG بأنه تموجات مشوشة عن الخط القاعدي دون تمييز لمركبات QRS أو شدفات ST أو موجات T. وقد يحدث في سياق نقص التروية والشذوذات الاستقلابية والانسمام الدوائي، وقد ينشأ من VT، عفوياً أو بعد محاولات تحويل قلبي. وتبرز الحاجة السريعة هنا إلى تطبيق 200–360 جول من صدمة تيار مباشر غير متزامن في جميع الحالات وفوراً. وقد نحتاج إلى عدة صدمات لإنهاء اضطراب النظم هذا. كما أن المعالجة المتزامنة للأسباب المؤهبة تعتبر أساسية. وحالما يتم إنهاء هذا النظم بنجاح، يجب البدء بإعطاء دواء مضاد لاضطراب النظم وريدياً من أجل منع حدوث النكس. وإذا كان الـ VF نتيجة لسبب حاد عكوس، لا نحتاج إلى معالجة نوعية. لكن إذا كان الـ VF يحدث كنتيجة لآفة قلبية مستبطنة مثبتة، يستطب زرع AICD.

## حصار القلب:

يشير تعبير *حصار القلب* *heart block* إلى ضعف في نقل النبضة (الشكل 10–9). وقد يحدث الحصار في أية نقطة من الجهاز الناقل، إلا أنها غالباً ما يتم تمييزها على مستوى العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج. يزداد معدل حدوث حصار القلب مع تقدم العمر. وقد ينجم حصار القلب عن تليف مجهول السبب في العقدة AV، أو احتشاء العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج، أو تكلس في الحلقات الدسامية مع إصابة الجهاز الناقل. كما أن الأدوية (بمستويات علاجية أو سمية) يمكن أن تؤدي أيضاً إلى درجات مختلفة من حصار القلب.

يتم تقسيم الحصار القلبي عند مستوى العقدة AV إلى عدة أنماط. يشير *الحصار AV من الدرجة الأولى* إلى تطاول في زمن النقل AV (فاصلة PR > 200 ميلي ثانية)لكن مع نقل نهائي للنبضة الأذينية إلى البطينات (الشكل 10–9 A). في حين أن *الحصار AV من الدرجة الثانية* يشير إلى فشل متقطع في نقل النبضة من الأذينات إلى البطينات. ويمكن تقسيم هذا الصنف أيضاً إلى *حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز I* (حصار وينكباخ) (الشكل 10–9 B)، والذي يحدث فيه تطاول تدريجي في الفاصلة PR إلى الدرجة التي يحدث فيها موجة P غير منتقلة، وإلى *حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز II*، والذي يتميز بحدوث فجائي لموجة P غير منتقلة أو سلسلة من الموجات P غير المنتقلة دون حدوث تطاول سابق في الفاصلة PR (الشكل 10–9 C). يعكس حصار القلب لموبيتز I عادة تأثيرات زيادة المقوية المبهمية على العقدة AV بغياب آفة بنيوية في العقدة وهو نظم سليم نادراً ما يسبب أعراضاً. وكثيراً ما يحدث بشكل شائع في الليل، حتى لدى المرضى صغار السن ذوي قلوب طبيعية. كما يمكن أن يحدث أيضاً في سياق احتشاء عضلة قلبية سفلي حاد، وهنا يكون مؤقتاً عادة، ولا يميل إلى التطور إلى درجات أعلى من الحصار، ونادراً ما يحتاج معالجة. ويعكس حصار القلب لموبيتز II عادة وجود آفة بنيوية في العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج، وقد يترافق مع حدوث ما قبل الغشي أو الغشي، كما أنه قد يتطور إلى درجات أعلى من الحصار القلبي. ويمكن أن يحدث أيضاً في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد (عادة أمامي)، وهنا يعكس إصابة الجهاز الناقل بنقص تروية




**الشكل 10-9:** الحصار القلبي. A= الحصار الأذيني البطيني (AV) من الدرجة الأولى. تتطاول الفاصلة PR (<200 ميلي ثانية). B= حصار AV من الدرجة الثانية النمط I (وينكباخ). هنالك تطاول PR متزايد يسبق موجة P غير منتقلة (الأسهم). C= حصار AV من الدرجة الثانية النمط II. تشاهد موجاتP غير منتقلة (الأسهم) دون وجود تطاول PR متزايد. D= حصار AV من الدرجة الثالثة (تام) مع افتراق AV ونظم هروب (عقيدي AV) ضيق المركب.

أو احتشاء، ويترافق مع زيادة معدل الوفاة، و يحتاج على الأقل إلى ناظم خطى مؤقت. قد يكون الحصار AV من الدرجة الأولى أو الثانية أيضاً نتيجة لأدوية تؤثر على العقدة AV (الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات أقنية الكالسيوم). وعندما يتم حصار موجة من كل موجتين P (حصار AV 1/2)، لا يعود بالإمكان تمييز كون النظم هو لحصار قلب موبيتز I أو موبيتز II، وذلك بسبب أنه من الضروري وجود موجتين P متعاقبتين منتقلتين على الأقل لتحديد وجود أو عدم وجود تطاول PR متزايد.

يحدث *الحصار القلبي من الدرجة الثالثة* أو *الكامل* عندما لا يكون هنالك نقل للنبضات الأذينية إلى البطينات (الشكل 10-9 D). وقد يحدث كنتيجة للحالات المذكورة سابقاً، أو قد ينشأ عن آفات ارتشاحية (داء نشواني أو ساركوئيد) أو التهابية (التهاب شغاف، داء شاغاس)، كما قد يحدث بعد الجراحة القلبية، وكذلك قد يكون حالة خلقية. تعتمد النتيجة السريرية لحصار القلب التام على استجابة بقية الجهاز الناقل للاضطراب. إذا حصل الحصار على مستوى العقدة AV، سوف تكتسب العقدة عادة وظيفة ناظم الخطى وتؤدي إلى بدء الضربة عند معدل 40-60 ضربة/د (نظم هروب وصلي). أما إذا حصل الحصار على مستوى جهاز هيس-بوركينج، تكتسب البطينات عادة دور ناظم الخطى وتؤدي إلى بدء الضربة عند معدل 30-40 ضربة/د (نظم هروب بطيني). وعند عدم وجود ناظم خطى يسبب بدء الضربة، تكون النتيجة الواضحة هي حدوث اللاانقباضية. قد يحدث الحصار القلبي أيضاً عند مستوى العقدة الجيبية الأذينية لكن يكون من الصعب أو من المستحيل تشخيصه على سطح الـ ECG.

تعتمد معالجة حصار القلب على درجة الحصار والسياق الذي يحدث فيه. حيث أن الحصار AV من الدرجة الأولى نادراً ما يحتاج معالجة. في حين أن الحصار AV لموبيتز I يحتاج إلى العلاج فقط إذا كان عرضياً ويستجيب عادة لإعطاء الأتروبين. ويحتاج الحصار AV لموبيتز II عادة إلى وضع ناظم خطى مؤقت على الأقل. يحتاج حصار القلب التام المكتسب إلى وضع ناظم خطى دائم. يمتلك حصار القلب التام الخلقي إنذاراً جيداً ولا يحتاج عادة إلى زرع ناظم خطى ما لم تتطور الأعراض.

يشير تعبير *الافتراق الأذيني البطيني AV dissociation* إلى الحالة التي يتم فيها إزالة الاستقطاب الأذيني والبطيني بشكل مستقل عن بعضهما البعض. ويحدث عادة عندما ينخفض المعدل الجيبي إلى أقل من حد أخفض ناظم خطى ثانوي (بطء قلب جيبي مع نظم هروب وصلي)، أو عندما تتسارع بؤرة ناظم خطى سفلية ثانوية بشكل مرضي إلى معدل أسرع من معدل العقدة الجيبية (كما في التسرع القلبي الوصلي أو VT)، أو عندما يحدث حصار قلب تام. في الحالتين

الأوليتين، يكون المعدل الجيبي أخفض من معدل ناظم الخطى الثانوي، في حين أنه في حصار القلب التام، يكون المعدل الجيبي أسرع من نظم الهروب. ومن الضروري أن نتذكر أن الافتراق الأذيني البطيني ليس مرادفاً لحصار القلب التام، بل يعتبر الحصار القلبي التام جزءاً من الافتراق AV.

## متلازمات سريرية:

### متلازمة QT الطويلة:

تشير متلازمة QT الطويلة إلى شذوذات نوعية خلقية ومكتسبة في عودة الاستقطاب تؤدي إلى تطاول الفاصلة QT على سطح الـ ECG (الجدول 10-8). وتكون الأشكال المكتسبة نتيجة لأدوية مختلفة أو شذوذات استقلابية. وهنالك على الأقل أربع طفرات مورثية مسئولة عن الأشكال الوراثية الخلقية لهذا الاضطراب وتقوم بعملها عبر إحداث تبدلات في أقنية البوتاسيوم أو الصوديوم. وقد تترافق هذه الأشكال الخلقية مع الصمم ( متلازمة جيرفل ولانغ-نيلسن) أو تحدث بشكل معزول لوحدها (متلازمة روانو-وارد). وتأتي أهمية متلازمة QT الطويلة من ترافقها مع تطور نمط معين من VT يسمى torsades de pointes. يحدث اضطراب النظم هذا في سياق فاصلة QT متطاولة، ويبدأ عادة عند حدوث VPC خلال الفترة الحساسة من عودة الاستقطاب (عند قمة الموجة T). ويتميز بحدوث تسرع قلبي عريض المركب مع مركبات QRS ذات أشكال ومحاور مختلفة تبدو كأنها تدور حول الخط القاعدي للسواء الكهربائي. وغالباً ما تزول هذه النوب بشكل عفوي، إلا أن الغشي والموت المفاجئ قد يحدث هنا.

يختلف علاج torsades de pointes عن الأشكال الأخرى للـ VT. إن العديد من مضادات اضطرابات النظم سوف تؤدي إلى تطاول الفاصلة QT وتسرع من حدوث اضطراب النظم هذا. ويعتبر إعطاء المغنزيوم وريدياً (2-3 غ) فعالاً في إنهاء اضطراب النظم هذا حتى بوجود مستويات طبيعية للمغنزيوم في المصل. إن المعالجة بالإيزوبروتيرينول أو نظم الخطى المؤقت عبر الوريد بمعدلات 100-120 ضربة/د

**الجدول 10-8: الحالات المترافقة مع تطاول الفاصلة QT**

| الحالة | أمثلة |
|---|---|
| خلقية | متلازمة رومانو وارد (دون صمم) |
| | متلازمة جيرفل ولانغ-نيلسن (مع صمم) |
| مكتسبة | |
| أدوية | الصنف IA وIII من مضادات اضطراب النظم |
| | مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة |
| | الفينوتيازينات |
| | الصادات (الماكروليدات، البينتاميدين، التريميتوبريم-سلفاميتوكسازول) |
| | التيرفينادين (خاصة عندما يشارك مع الماكروليدات أو الأدوية المضادة للفطور) |
| استقلابية | نقص بوتاسيوم الدم |
| | نقص كلس الدم |
| | نقص مغنزيوم الدم |
| أخرى | الحميات البروتينية السائلة |

يمكن أن ينهي هذا الاضطراب بشكل فعال، وربما يكون ذلك ناتجاً عن إحداث تقاصر في الفاصلة QT محدث بتسرع القلب. تعتبر إزالة السبب المؤهب ذو أهمية قصوى في الحالات المكتسبة. وتتضمن المعالجة المزمنة للمرضى المصابين بالمتلازمات الخلقية العلاج بحاصرات بيتا بأعلى جرعات يمكن تحملها. يستطب ناظم الخطى المزمن و/أو زرع AICD لدى مرضى اضطراب النظم الناكس بالرغم من المعالجة بحاصرات بيتا. كما أنه من المهم إجراء دراسة ماسحة لأعضاء العائلة عند هؤلاء المرضى من أجل تمييز الأشخاص ذوي الخطورة للإصابة باضطراب النظم المذكور.

### الغشي:

يعرف الغشي syncope بأنه فقدان مؤقت ومفاجئ للوعي وقد يكون نتيجة للعديد من الحالات القلبية وغير القلبية (الجدول 10-9). ويشير تعبير ما قبل الغشي presyncope إلى شعور بقرب حدوث الغشي دون فقدان حقيقي للوعي. تعتبر الأسباب القلبية الوعائية مسئولة عن الغالبية العظمى من الحالات وتسبب فقدان الوعي عبر خفض الضغط الشرياني مع ما يتلو ذلك من نقص إرواء ثنائي الجانب في قشر الدماغ أو في جذع الدماغ. ويعتبر الداء الوعائي الدماغي سبباً غير شائع للغشي ما لم يكن هنالك آفة شريانية سباتية ثنائية الجانب أو آفة شريانية فقرية قاعدية.

إن الحصول على قصة شاملة ومفصلة (من المريض ومن أي شاهد لاحظ النوبة) يعتبر المظهر الأكثر أهمية في مقاربة مريض مصاب بالغشي. حيث أن الحالات التي تحدث خلالها نوبة غشي يمكن أن تشير إلى السبب. على سبيل المثال، يشير الغشي الحادث عند القيام من وضعية الجلوس أو وضعية الاستلقاء إلى ركودة انتصابية. في حين أن الغشي المحرض بالجهد يشير إلى آفة قلبية سادة (مثل التضيق الدسامي الأبهري أو التاجي، اعتلال العضلة القلبية الضخامي). أما الغشي الذي يحدث أثناء الشد أو السعال أو التبويل فيكون نتيجة للانخفاض في العود الوريدي المحدث بمناورة فالسالفا. تشير قصة وجود خفقان يسبق حدوث الغشي إلى اضطراب نظم مسبب. ويشير الغشي الحادث خلال شدة عاطفية إلى نوبة وعائية مبهمية. هنالك مظاهر معينة يمكن أن تشير إلى سبب غير قلبي، وتتضمن عدم الاستمساك أو حركات ارتجاجية-مقوية tonic-clonic، التي تشير إلى الاختلاجات. عادة ما يستعيد المرضى المصابين بنوبة غشي قلبي وعيهم بسرعة (< 5 دقائق). وتشير النوبات الأطول لعدم الاستجابة إلى سبب غير قلبي. من المهم جداً مراجعة الأدوية التي يتناولها المريض وقد يشير ذلك إلى اضطراب نظم أو هبوط ضغط محدث بالأدوية كسبب لنوبة غشي.

يجب أن يتضمن الفحص السريري لمريض مصاب بالغشي تقييم التبدلات أثناء الانتصاب في معدل القلب وضغط الدم، وفحص قلبي شامل لاستبعاد نفخات هامة، وفحص عصبي، وتمسيد الجيب السباتي عندما تشير القصة إلى حساسية جيب سباتي كتشخيص. يجب إجراء ECG ذو 12 اتجاه وقد يكون مشخصاً لسبب الغشي (حصار قلب تام مثلاً) أو يشير إلى الشذوذات التي تتطلب تقييماً إضافياً (ما قبل احتشاء عضلة قلبية، آفة في الجهاز الناقل، VT غير مستمر، وجود موجات دلتا في متلازمة WPW).

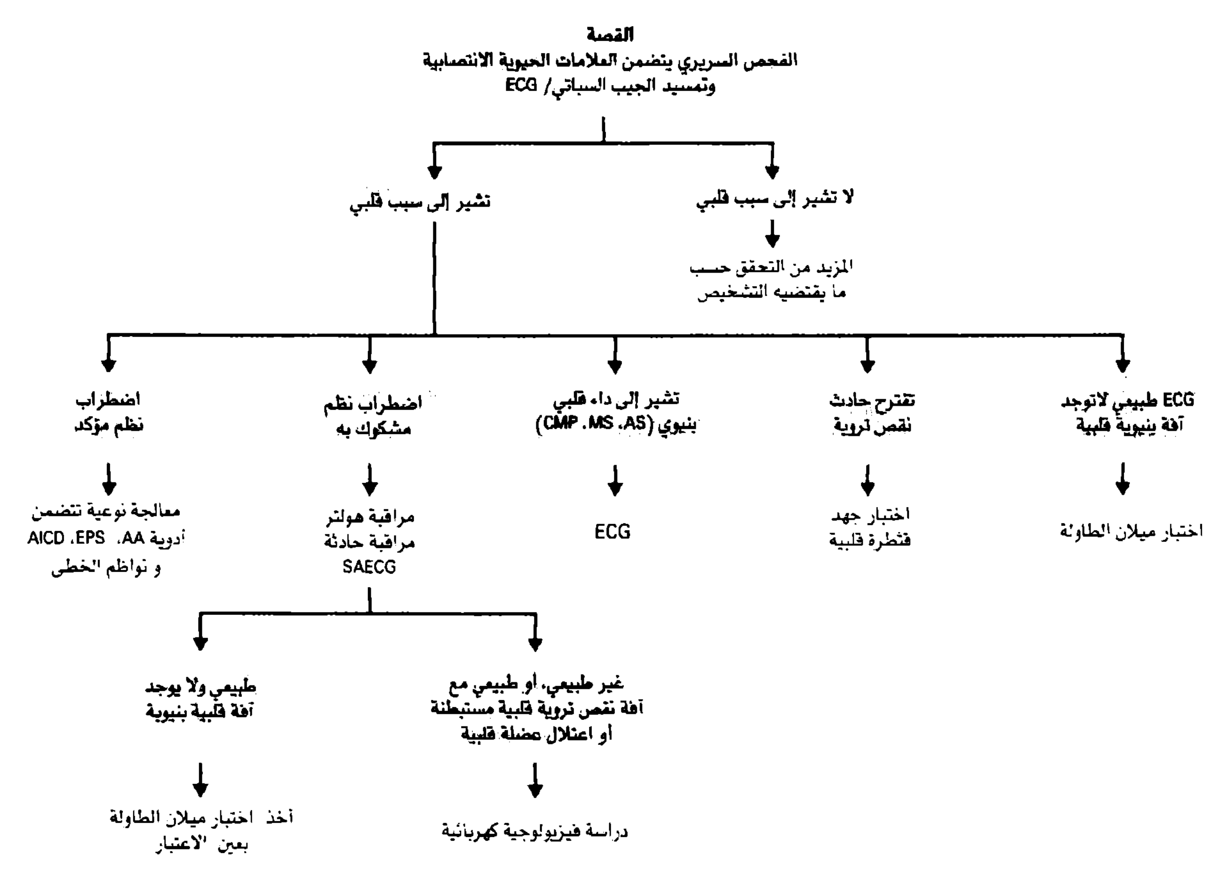
**الجدول 10-9: أسباب الغشي**

| السبب | الميزات |
|---|---|
| **دوراني أو وعائي محيطي:** | |
| غشي وعائي مبهمي ( متواسط عصبياً) | أعراض منبئة تشمل الشحوب والتثاؤب والغثيان والتعرق. تؤهب لها شدة أو ألم. تحدث عندما يكون المريض واقفاً، وتزول بالاستلقاء، هبوط في ضغط الدم دون ارتفاع متناسب في معدل القلب |
| غشي التبويل | غشي أثناء التبويل ( يحتمل كونه مبهمياً) |
| الغشي بعد السعال | غشي بعد نوبة سعال |
| متلازمة فرط حساسية الجيب السباتي | استجابة كابحة للأوعية و/أو مثبطة للقلب عند تمسيد الجيب السباتي (راجع النص) |
| الأدوية | ركودة انتصابية<br>تحدث مع خافضات الضغط ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والفينوتيازينات |
| الاستنزاف الحجمي | ركودة انتصابية<br>تحدث أثناء النزف، الإسهال أو الإقياء المفرطين، داء أديسون. |
| سوء الوظيفة العصبية الذاتية | ركودة انتصابية<br>تحدث في الداء السكري، الكحولية، داء باركنسون، عدم الفعالية بعد فترة طويلة من المرض |
| **الجهاز العصبي المركزي:** | |
| وعائي دماغي | تعتبر نوبات نقص التروية عابرة والحوادث الوعائية أسباباً غير شائعة لغشي، وغالباً ما يكون هنالك شذوذات عصبية مرافقة. |
| اختلاجي | تكون هنالك 'نسمة' منبئة عادة، رجات في الأطراف، عض اللسان، سلس بولي، التخليط التالي لنشبة. |
| **استقلابي** | |
| نقص سكر الدم | تخليط، تسرع قلب، عصبية شديدة قبل الغشي، قد يكون المريض يستخدم الأنسولين |
| **قلبي:** | |
| ساد | غالباً ما يكون الغشي جهدياً. موجودات بالفحص تتوافق مع تضيق أبهري. اعتلال عضلة قلبية ساد ضخامي، سطام قلبي، ورم مخاطي أذيني، سوء وظيفة دسام صنعي، متلازمة إيزنمنغر، رباعي فالوت، فرط توتر رئوي بدئي، تضيق رئوي، صمة رئوية كبيرة |
| اضطراب نظم | قد يكون الغشي مفاجئاً ويحدث في أية وضعية، نوبات من الدوار أو الخفقان، قد تكون هنالك قصة سابقة لآفة قلبية، قد تكون تسرعات أو حالات تباطؤ النظم مسئولة، يجب التحقق من فرط فعالية الجيب السباتي |

تعتبر الاختبارات القلبية الإضافية مفيدة في مرضى انتقائيين. لا يستطب إجراء تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية بشكل روتيني لكنه يفيد في المرضى الذين يشك لديهم بوجود سبب قلبي بنيوي. كما أن استخدام جهاز المراقبة لـ 24 ساعة (هولتر) أو جهاز المراقبة اللحظي قد يكون مفيداً في تقييم اضطرابات النظم المحتملة. وعند المرضى الذين يشك بوجود تسرعات نظم بطيني لديهم كسبب للغشي. يمكن لـ ECG ذو الإشارة المعتدلة signal-averaged (SAECG) أن ينبئ بالقدرة على إحداث اضطراب نظم خلال اختبار EP. يعتبر الـ SAECGتقنية حاسوبية تقوم بتحديد معدل مركبات QRS متعددة وفلترتها وبالتالي تصبح قادرة على تمييز التذبذبات (كمونات متأخرة) في القسم الانتهائي من مركب QRS. وتعكس هذه الكمونات المتأخرة مناطق من العضلية القلبية ذات صفات إعادة استقطاب متبدلة تؤمن بيئة مناسبة لاضطرابات نظم بطينية مستمرة. وعند المرضى المصابين بنوب غشي متكررة دون وجود دلائل على سبب بنيوي أو اضطراب نظم مسبب، وفي المرضى الذين تشير القصة لديهم إلى غشي وعائي مبهمي أو عصبي قلبي المنشأ، يمكن أن يكون اختبار الطاولة المنحدرة مفيداً (انظر سابقاً). لدى المرضى التي تشير القصة السريرية أو الـ ECG أو الـ SAECG، أو المراقبة بهولتر إلى تسرعات نظم قلبي أو حصار قلبي كسبب للغشي، يستطب إجراء اختبار EP وقد يعيد حدوث اضطراب النظم أو يميز مستوى حصار القلب الموجود. لكن في المرضى ذوي ECG الطبيعي على الراحة دون وجود آفة قلبية بنيوية، تكون القيمة التشخيصية لاختبار EP منخفضة ونادراً ما يكون مفيداً. يشير الشكل 10-10 إلى مقاربة تشخيصية لمريض مصاب بالغشي. وبالرغم من جميع هذه الوسائط التشخيصية، يبقى سبب الغشي غير معروف في أكثر من 30 ٪ من الحالات.

## الموت القلبي المفاجئ:

يعرف *الموت المفاجئ sudden death* بأنه وفاة طبيعية غير متوقعة تحدث خلال ساعة من بدء الأعراض. وقد يكون الموت المفاجئ نتيجة للعديد من الآفات القلبية وغير القلبية (الجدول 10-10). إلا أن الآفات القلبية تعتبر الأكثر شيوعاً. يعتبر SCD مسئولاً عن حوالي 300000 وفاة مقاسة سنوياً (أكثر من 50 ٪ من جميع الوفيات لأسباب قلبية). وهو السبب الأساسي للوفاة بين الرجال بعمر 20-60 سنة. وتعتبر تسرعات القلب البطينية (VTوVF) الحادثة في سياق آفة قلبية بنقص التروية مسئولة عن آلية الوفاة في الغالبية العظمى من هذه الحالات. في حين أن الـ VT متعدد الأشكال الحادث في سياق متلازمة QT الطويلة. والأسباب غير المعروفة (مجهولة السبب) للـ VT بغياب آفة قلبية مستبطنة. والنقل السريع لـSVT عبر سبيل مجازة إضافي مؤهب للـ VT/VFيكون




**الشكل 10-10:** مقاربة تشخيصية لمريض مصاب بالغشي. AA= مضاد لاضطراب النظم. AICD= نازع رجفان-محول قلبي مزروع ذاتي. AS= تضيق أبهري. CMP= اعتلال عضلة قلبية. ECG= تخطيط قلب كهربائي. EPS= دراسة كهربائية فيزيولوجية. MS= تضيق تاجي. SAECG= مخطط قلب كهربائي معتدل الإشارة.

**الجدول 10-10: أسباب الموت القلبي الفاجئ**

| |
|---|
| **غير قلبية:** |
| نزف في الجهاز العصبي المركزي |
| صمة رئوية كبيرة |
| جرعة مفرطة من الدواء |
| نقص أكسجة تالية لآفة رئوية |
| تسلخ أو تمزق أبهري |
| **قلبية:** |
| تسرع قلبي بطيني |
| بطء قلبي، متلازمة العقدة الجيبية المريضة |
| تضيق أبهري |
| رباعي فالوت |
| سطام تاموري |
| أورام قلبية |
| اختلاطات التهاب شغاف انتاني |
| اعتلال عضلة قلبية ضخامي (انسدادي أو باضطراب نظم) |
| نقص تروية عضلية قلبية: |
| تصلب عصيدي |
| خناق برينزميتال |
| التهاب الشرايين لكاواساكي |

مسئولاً عن تسرعات النظم الأخرى كأسباب للـ SCD. في حين تكون حالات تباطؤ النظم والفعالية الكهربائية غير النبضية (وهي حالة تستمر فيها الفعالية الكهربائية للقلب مع غياب تقلص ميكانيكي) مسئولة عن قسم صغير فقط من SCD.

تكون الآفة القلبية بنقص التروية موجودة في 80٪ على الأقل من المرضى الذين يتوفون فجأة لسبب قلبي، وحوالي 70٪ من هؤلاء المرضى تكون لديهم قصة سابقة لاحتشاء عضلة قلبية. وبالرغم من ذلك، نجد لدى 20 ٪ فقط من المرضى الذين تم إنعاشهم من نوبة SCD أدلة على إصابتهم باحتشاء عضلة قلبية حاد عابر للمعة في وقت حدوث النوبة. ويمتلك ذلك أهمية إنذارية، حيث أن الناجين من SCD الحادث في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد يكون لديهم معدل للنكس أقل من 5 ٪ في السنة التالية مقارنة مع 30 ٪ معدل نكس في الناجين من SCD يحدث بغياب احتشاء حاد.

تتضمن المعالجة الناجعة الوحيدة لنوبة حادة من SCD إجراء دعم دوراني فوري بواسطة الإنعاش القلبي الرئوي cardio-pulmonary resuscitation (CRP) (انظر لاحقاً) واستعادة نظم قلبي فعال بواسطة مزيل رجفان كهربائي. وحالما يتم استعادة نظم مستقر، يجب البدء بالمعالجة الوريدية بمضادات اضطراب النظم (عادة الليدوكائين أو الأميودارون) خلال أول 24 ساعة ريثما يتم تحديد السبب المؤهب. لا يمكن الافتراض بأن VT/VF هي آلية حدوث SCD ما لم يتم توثيق

وجود هذه النظم في وقت حدوث التوقف القلبي. وهكذا يجب إجراء بحث شامل عن الأسباب المحتملة الأخرى. ولدى الناجين من SCD، يجب إجراء تقييم قلبي كامل لتمييز الوظيفة القلبية وتحديد وجود آفة قلبية عكوسة، وتحديد خطورة حدوث اضطرابات نظم ناكسة. يمكن لتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أن يميز الأسباب القلبية البنيوية المحتملة للـ SCD ( مثل التضيق الأبهري، اعتلال العضلة القلبية الضخامي) ويسمح بتقييم وظيفة البطين الأيسر. وهذا الأمر هام إنذارياً، حيث أن المرضى ذوي وظيفة بطينية ضعيفة يملكون نسبة أعلى لنكس SCD، واستجابة أقل للمعالجة بالأدوية المضادة لاضطراب النظم، ومعدل وفيات أعلى من أولئك ذوي الوظيفة البطينية الطبيعية. يعتبر مراقبة الـ ECG المتنقلة واختبار الجهد مفيدين في توثيق تواتر وشدة اضطرابات النظم البطينية الناكسة وتقييم نقص التروية المتبقي. إن المرضى الذين يؤهب حادث نقص تروية قلبية حاد لديهم لحدوث SCD لا يحتاجون بالضرورة إلى معالجة مضادة لاضطراب النظم، حيث أن الهدف الأساسي هنا هو السيطرة على نقص التروية. ويجب إجراء القثطرة القلبية وإعادة التوعية إذا كان ذلك ممكناً.

لدى الناجين من SCD الذين تحدث الحالة لديهم بغياب احتشاء عضلة قلبية حاد، ولدى المرضى المصابين بتسرعات نظم بطينية ناكسة، تصبح المعالجة بمضادات اضطراب النظم حجر الأساس في العلاج. ويمكن استخدام العديد من الأدوية المضادة لاضطراب النظم، إلا أن التجارب المجراة خلال عقد التسعينات من القرن الماضي تشير إلى أن السوفتالول والأميودارون هي الأكثر فعالية. ويمكن تقييم فعالية هذه العناصر في كبح تسرعات القلب بشكل جيد ومتساوي بواسطة مراقبة ECG المتنقلة أو دراسات EP المتسلسلة. لقد قامت تجربة مقارنة مزيلات الرجفان القابلة للزرع (AVID) أمام مضادات اضطرابات النظم بإجراء تغيير واضح في المقاربة العلاجية للناجين من SCD. وتتضمن هذه الدراسة تجربة عشوائية تقارن بين المعالجة المضادة لاضطراب النظم (الأميودارون بشكل رئيسي) مقابل زرع AICD لدى مرضى ذوي وظيفة بطينية ضعيفة والذين نجوا من نوبة تسرع بطيني مهددة للحياة. وقد أظهرت فائدة من ناحية الوفيات مع المعالجة AICD.

إن الطريقة الأكثر فعالية في معالجة SCD هي ربما في تمييز هؤلاء الأشخاص ذوي نسبة الخطورة العالية وبدء معالجة تهدف إلى منع حدوثه. وقد تبين أنه لدى مريض بعد احتشاء عضلي قلبي. يوجد العديد من العوامل التي تترافق مع زيادة معدل خطورة حدوث SCD (الجدول 10-11). حيث أن حدوث انتباذ بطيني مركب متكرر لدى مرضى بعد احتشاء عضلة قلبية حاد يترافق مع زيادة ثلاث مرات تقريباً في خطورة حدوث SCD تالي. كما أن محاولات كبح اضطرابات النظم هذه بالأدوية المضادة لاضطراب النظم قد أدت إلى زيادة معدل الوفيات. إلا أن هنالك العديد من الدراسات التي تظهر تناقصاً في معدل الوفيات الكلي، كما في SCD، كذلك في مرضى معالجين بحاصر بيتا بعد احتشاء قلبي. لذلك، يجب البدء بهذه العناصر لدى هؤلاء المرضى ما لم يكن هنالك مضاد استطباب لاستخدامها. وقد تبين أن مرضى ما بعد احتشاء العضلة القلبية المصابين بسوء وظيفة البطين الأيسر أو VT غير مستمر على مراقبة ECG المتنقلة، أو VT أحادي

**الجدول 10-11: منبئات الموت القلبي المفاجئ بعد احتشاء عضلة قلبية:**

- انخفاض الجزء المقذوف للبطين الأيسر
- نقص تروية متبقي
- انتباذ مركب بطيني (تسرع قلب بطيني غير ثابت) على مراقبة الـ ECG المتنقلة
- كمونات متأخرة على ECG معتدل الإشارة
- غياب تبدلات النظم القلبي
- تناقص حساسية مستقبلات الضغط العباتية
- QT طويلة على الـ ECG
- تحريض تسرع قلب بطيني وحيد الشكل مستمر بواسطة التحريض الكهربائي المبرمج

ECG = تخطيط قلب كهربائي

الشكل المحرض خلال اختبار EP يتمتعون بزيادة البقيا بعد زرع AICD. وما يزال البحث مستمراً حول إظهار فائدة الـ AICDs الوقائية لدى زمرة عالية الخطورة أخرى.

## أساسيات الإنعاش القلبي الرئوي:

إن معظم حالات SCD لا تحدث في المشفى. وبالتالي يمكن أن لا تكون المعالجة الطبية الفورية موجودة. وحوالي ثلثي المرضى الذين يعانون من توقف قلب خارج المشفى يتوفون حتى قبل أن يصلوا المشفى. وأقل من نصف المتبقين ينجون بحيث يتم تخريجهم من المشفى. يمكن للدعم الحياتي القلبي الأساسي BCLS المجرى من قبل أشخاص عاديين موجودين قرب المريض أن يسمح بدعم الوظيفة التنفسية والدورانية حتى وصول الفريق الطبي المدرب وبدء تقنيات دعم حياتي قلبي متقدمة ACLS. وقد أدت هذه التداخلات إلى تحسن واضح في احتمالية النجاة لدى مرضى SCD. ويعتبر الزمن الفاصل بين بدء SCD والبدء بإجراء هذه الوسائل المنقذة للحياة حرجاً. وفي الحالة المثالية، يجب بدء BCLS خلال دقيقتين من بدء SCD، وبدء الـ ACLS خلال 8 دقائق. ويترافق التأخر لفترة 5 دقائق قبل إجراء الـ CPR مع معدل بقيا منخفض جداً.

عند تمييز شخص مصاب بتوقف قلب مفترض، يجب على المسعف في البدء أن يحدد فيما إذا كان المريض فعلاً لا يستجيب. وإذا كان الأمر كذلك، يجب طلب المساعدة فوراً، بما فيها ترك المريض لفترة 1-2 دقيقة إلى الهاتف لطلب العناية الطبية الإسعافية. حالما يتم طلب المساعدة، أو إذا لم تكن هنالك آلية متوافرة للحصول على المساعدة، يجب على المسعف التأكد من كون المريض يتنفس ويمتلك نبضاً مجسوساً. إذا تبين حدوث التوقف وكان المريض بدون نبض، يمكن إجراء ضربة أمام القلب على منتصف القص والتي يمكن أحياناً أن تنهي تسرع قلب بطيني. بعد ذلك يتم استخدام قاعدة ABCD للإنعاش، وتتضمن: الطريق الهوائي، والتنفس، والدوران وإزالة الرجفان. يجب تنظيف الطريق الهوائية من أي انسداد وتحريك اللسان مبتعداً عن البلعوم الخلفي عبر رفع الرأس للخلف ورفع الذقن. تؤدي هذه المناورة أحياناً إلى استعادة التنفس العفوي. وإذا لم يحدث أي تنفس، يجب البدء بالتنفس الاصطناعي فم-فم، ويفضل هنا

استخدام جهاز تهوية ذو حاجز. يتم إعطاء نفسين مع مراقبة الصدر لملاحظة الدلائل على التهوية الكافية. وإذا بقي المريض بدون نبض بعد التهوية الكافية، يجب البدء بالتمسيد القلبي الخارجي. عندما يكون الضحية بالغاً، يمكن بدء التمسيد بالضغط على النصف السفلي للقص بحوالي 3-5 سم ( وليس فوق الناتئ الرهابي) بمعدل 80-100 مرة/د. وعند وجود شخصين يقومان بالإسعاف، يتم إجراء خمس حركات تمسيد، يتلوها حركة تهوية واحدة. أما عند وجود مسعف واحد، يكون معدل حركات التمسيد إلى التهوية هي 2/15. وحالما يصبح جهاز إزالة الرجفان متوافراً، يجب تطبيقه على جدار الصدر لتحديد فيما إذا كان هنالك تسرع قلبي بطيني، وعند وجوده، يجب البدء بإزالة الرجفان، وتكراره عند الضرورة. يعتبر ذلك هو العلاج الوحيد الأكثر أهمية في معالجة مرضى SCD. يعتبر عامل الزمن هاماً جداً، حيث أن احتمالية نجاح مزيل الرجفان تتناقص بمعدل 10٪ تقريباً كل دقيقة بعد بدء التوقف القلبي.

أثناء إجراء جهود الإنعاش، يجب تطبيق الأكسجين، وإجراء التنبيب الرغامي إذا كان ضرورياً، وفتح مدخل وريدي. وحالما يتم تمييز النظم، يجب البدء بالمعالجة الدوائية المناسبة. يجب معالجة عدم الانقباض بالأدرينالين (دفعة وريدية 1 ملغ كل 3-5 دقائق)، وقد يكون ناظم الخطى عبر الجلد فعالاً إذا تم تطبيقه بشكل باكر جداً في الإنعاش. قد يستجيب بطء القلب للأتروبين (دفعات وريدية من 0.5 ملغ كل 5 دقائق مع حد أقصى للجرعة يبلغ 3 ملغ). وعندما يكون ذلك غير فعال، يجب اللجوء إلى الاستخدام الباكر لنظم الخطى عبر الجلد أو تسريب الكاتيكول أمين وريدياً مع الدوبامين (5-20 مكغ/د) أو الأدرينالين (2-10 مكغ/د). لم يعد يعتبر استخدام الإيزوبروتيرينول منصوحاً به في علاج بطء النظم القلبي بسبب أنه يزيد بشكل واضح من حاجة العضلية القلبية للأكسجين وقد يحرض حدوث نقص التروية. يجب معالجة تسرعات النظم البطينية بشكل هجومي بمقاربة متعددة الوسائل. يجب محاولة استخدام مزيل الرجفان الكهربائي بشكل باكر ما أمكن وتكراره عندما يكون ضرورياً. يمكن أن تؤدي دفعات الأدرينالين إلى زيادة معدل نجاح مزيل الرجفان. ويمكن إعطاء الليدوكائين والبريتيليوم والبروكائين أميد والأميودارون وريدياً للمساعدة في إنهاء تسرعات القلب البطينية ومنع نكسها.

توجد أدوية معينة يمكن أن تكون مفيدة في أنماط معينة من التوقف القلبي. إن تسرعات النظم البطينية التي تحدث في سياق الانسمام بالديجوكسين قد تكون معندة على التحويل القلبي الكهربائي. وقد يكون الفينيتوئين الوريدي مفيداً في هذا المجال. ويستطب إعطاء بيكاربونات الصوديوم الوريدي (1 ميلي مكافئ/كغ) في التوقف القلبي الناجم عن فرط بوتاسيوم الدم أو الجرعة الزائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، وقد يكون مفيداً بعد جهود إنعاش طويلة الأمد، لكن لا يستخدم بشكل روتيني في جميع حالات التوقف القلبي.

تشير *الفعالية الكهربائية عديمة النبض* *pulseless electrical activity* (والتي كانت تسمى سابقاً بالافتراق الكهربائي الميكانيكي) إلى استمرار الفعالية الكهربائية القلبية مع غياب تقلص ميكانيكي. وتتضمن الأسباب هنا كلاً من نقص حجم الدم والسطام القلبي والريح الصدرية المتوترة وهبوط الحرارة والصمة الرئوية الكتلية، وشذوذات استقلابية (نقص الأكسجة، فرط بوتاسيوم الدم، الحماض) والاختلاطات الميكانيكية لاحتشاء عضلة قلبية حاد، وفرط الجرعة الدوائية (مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات أقنية الكالسيوم). وتكون المعالجة التجريبية هنا بواسطة الأدرينالين والأتروبين. في حين أن المعالجة المميزة تحتاج إلى تمييز و عكس السبب المؤهب. يجب إجراء بزل تاموري إسعافي في حالة الشك بالسطام التاموري.

## آفاق مستقبلية

1. تمييز المجموعات الخاصة من المرضى المصابين برجفان أذيني انتيابي و الذين يستفيدون من عزل الوريد الرئوي من أجل الحفاظ على النظم الجيبي.
2. تقييم نظم الخطى الأذيني كوسيلة لمنع نكس الرجفان الأذيني.
3. المزيد من التوضيح لمجموعات المرضى الذين يستفيدون من زرع مزيل رجفان-محول قلبي.
4. تطوير مزيلات رجفان -محولات قلبية تحت جلدية لا تملك اتجاهات داخل وعائية
5. برمجة مزيلات رجفان-محولات قلبية لتأمين معالجة قبل بدء اضطراب نظم، عبر تمييز صفات كهربائية يمكن أن تتنبأ بحدوث اضطراب نظم (طول الفواصل R-R، ظاهرة R على T، تبدلات الموجة T ... الخ).

الفصل 11

# الآفـــات العضليـــة القلبيـــة والتاموريـــة

## التهاب العضلة القلبية:

يشكل التهاب العضلة القلبية myocarditis آفة التهابية تصيب العضلة القلبية. وبالرغم من ترافق حدوثه مع عدد من الآفات الانتانية والجهازية، لكن التهاب العضلة القلبية غالباً ما يكون نتيجة لانتان حموي. مع كون حمة كوكساكي B وحمة ايكو هي العناصر الانتانية المسببة للمرض على الأغلب. إلا أن أية حمة يمكن أن تتضاعف في القلب وتسبب التهاباً عضلياً قلبياً. وما تزال نسبة الحدوث الحقيقية لهذا الداء غير معروفة لأن معظم الحالات تزول عفوياً ولا تسترعي الاهتمام الطبي. لكن تم تقرير حدوث التهاب العضلة القلبية في 1-5٪ من مرضى الانتانات الحموية الحادة.

يعتقد أن الأذية العضلية القلبية تكون تالية للغزو المباشر للحمة إلى الخلية العضلية، بالإضافة إلى الاستجابة المناعية للانتان. في البدء، يؤدي تضاعف الحمات في الخلايا العضلية إلى أذية الخلية وموتها. وفي هذا الطور الباكر، تتحدد الحمة بشكل رئيسي بالعمليات المناعية الخلطية والمتواسطة خلوياً. وفي معظم الحالات يزول التهاب العضلة القلبية بشكل تام. إذا فشلت هذه الاستجابة المناعية البدئية في القضاء على العامل الحموي، يفترض حدوث استجابة مناعية ذاتية تتوجه مباشرة ضد العضلية القلبية، وتؤدي إلى المزيد من التهاب وأذية العضلية القلبية.

إن التظاهرات السريرية لالتهاب العضلة القلبية تكون متبدلة بشكل واضح. حيث أن العديد من المرضى يمكن أن يكونوا لا عرضيين ويزول عندهم الالتهاب بشكل كامل دون اختلاطات. في حين أن هنالك مرضى آخرين يمكن أن يتظاهروا بشكاوي لا نوعية نموذجية لمتلازمة حموية مثل الحمى والدعث والألم العضلي. ويكثر حدوث الألم الصدري الجنبي التالي لالتهاب التامور. رغم أن بعض المرضى يمكن أن يظهرون ألماً أكثر نموذجية لنقص تروية العضلة القلبية. وعند حدوث اضطراب في الوظيفة القلبية، قد يتظاهر المرضى بأعراض قصور القلب الاحتقاني و(في حالات نادرة) الصدمة قلبية المنشأ. وقد تحدث اضطرابات نظم مهددة للحياة لدى مرضى التهاب العضلة القلبية حتى بوجود وظيفة انقباضية جيدة للبطين الأيسر.

بالفحص السريري، غالباً ما يتظاهر المرضى بتسرع قلبي. وقد نسمع احتكاكات تامورية عند حدوث التهاب عضلي تاموري. وعند حدوث سوء وظيفة بطين أيسر، قد يتظاهر المرضى بعلامات فرط الحمل الحجمي. وتتضمن الخراخر بإصغاء الرئتين وتمدد أوعية العنق والوذمة المحيطية. وبالإصغاء، قد نجد خبب S3. بالإضافة إلى نفخات القصور التاجي ومثلث الشرف. وتكون التبدلات الأكثر شيوعاً على تخطيط القلب الكهربائي هي تبدلات الشدفة ST والموجة T، خاصة عند وجود إصابة تامورية. ويمكن ملاحظة ارتفاع مستويات أنزيمات التروبونين I والكرياتين كيناز العضلية القلبية (التي تميز تنخر عضلي قلبي) في الدم خلال الطور الحاد من الآفة. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر الصدر مفيداً في تقييم وظيفة وحجم البطينين. وتبقى خزعة العضلية القلبية من البطين الأيمن هي الوسيلة الأساسية في تشخيص التهاب العضلة القلبية وتكون أكثر فائدة عند اكتشاف وجود سبب قابل للعلاج. هنالك حاجة لوجود دليل نسيجي على التهاب العضلة القلبية والتنخر الخلوي من أجل وضع تشخيص مميز لالتهاب العضلة القلبية (معايير دالاس). وبسبب الطبيعة الرقعية للعملية الإمراضية وأخطاء أخذ العينة بهذه الطريقة، لا يؤدي وجود خزعة سلبية إلى استبعاد تشخيص التهاب العضلة القلبية.

يعتبر السير الطبيعي لالتهاب العضلة القلبية متبدلاً بشكل واسع. حيث أن معظم المرضى المصابين بآفة تحت سريرية يزول لديهم التهاب العضلة القلبية بشكل كامل دون نتائج على المدى الطويل. وقد يتطور لدى بعض المرضى ضعف الوظيفة البطينية دون وجود أعراض وقد تتظاهر بعد عدة أشهر أو سنوات كاعتلال عضلة قلبية توسعي dilated cardiomyopathy (DCM). وعند مرضى التهاب العضلة القلبية الذين يراجعون بأعراض قصور القلب أو اضطرابات النظم الخطيرة، تصل نسبة البقيا لخمس سنوات إلى حوالي 55 ٪. تكون المعالجة داعمة عادة وتتضمن تجنب الجهد، والمراقبة بالتخطيط القلبي الكهربائي من أجل اضطرابات النظم، ومعالجة قصور القلب (راجع الفصل 6). وفي الوقت الحاضر، لا يوجد دور للمعالجة المثبطة للمناعة في معالجة التهاب العضلة القلبية الحموي. إلا ان هنالك زمرة فرعية معينة من المرضى يمكن أن يستفيدوا من هذه المعالجة، خاصة مرضى التهاب العضلة القلبية ذو الخلايا العرطلة. في النهاية، قد يظهر مرضى التهاب العضلة القلبية بسبب مرض جهازي نوعي تحسناً في الإصابة الالتهابية القلبية عند معالجة المرض المستبطن.

## اعتلال العضلة القلبية:

يشير اعتلال العضلة القلبية cardiomyopathy إلى مجموعة من الآفات العضلية القلبية البدئية ذات سبب غير معروف ويمكن تقسيمها إلى ثلاث تصنيفات واسعة هي التوسعي والضخامي والمقيد (الجدول 11-1).

### اعتلال العضلة القلبية التوسعي:

يشير اعتلال العضلة القلبية التوسعي dilated cardiomyopathy (DCM) إلى حالة قلبية تتميز بضخامة حجرات وضعف وظيفة أحد أو كلا البطينين. وبالتعريف، تعتبر سببية الـ DCM غير معروفة. لكن.

**الجدول 11-1: تصنيف اعتلال العضلة القلبية**

| | التوسعي (الاحتقاني) | الضخامي | التقييدي (الحاصر) |
|---|---|---|---|
| الأعراض | زلة تنفسية، زلة اضطجاعية، تعب، وذمة ساقين | زلة تنفسية، خناق، غشي بعهد الجهد، الخفقان | زلة تنفسية، تعب، وذمة ساقين |
| الموجودات المميزة بالفحص القلبي | ضخامة قلبية، S3 وS4 شائعين، نفخة قصور مثلث الشرف والتاجي | ضربة قمة ثنائية مع S4 مجسوس، نفخة قذف على LSB (تزداد مع فالسالفا)، غالباً ما تترافق مع نفخة قصور تاجي | قلب ذو حجم طبيعي أو زائد قليلاً، S3 شائع، S4، نفخة قصور مثلث شرف أو تاجي، ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي، زيادة الضغط الوريدي مع الشهيق |
| تخطيط القلب الكهربائي | تسرع قلبي جيبي، حصار فرع حزمة أيسر شائع | ضخامة بطين أيسر، موجات Q شاذة | منخفض الفولتاج، موجات Q شاذة، شذوذات نقل |
| تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية | حجرات قلبية متوسع، تناقص معمم في حركة جدار البطين الأيسر ووظيفته الانقباضي | جوف بطين أيسر طبيعي أو صغير، ضخامة بطين أيسر، تسمك حاجز غير متناظر، حركة أمامية انقباضية لوريقة الدسام التاجي الأمامية | تسمك جدار، تناقص الوظيفة الانقباضية، مظهر تلألؤ البطين الأيسر في الداء النشواني |
| المعالجة | المدرات، عوامل نقص التحميل، الديجوكسين | حاصرات بيتا الأدرينرجية أو حاصرات أقنية الكالسيوم، تنظيم التتالي الأذيني البطيني (DDD) لدى مرضى انتقائيين مصابين بأعراض معندة، خزع عضلي حاجزي جراحي في الأعراض الانسدادية المعندة | معالجة السبب المستبطن، المدرات |

DDD= ناظم خطا أذيني متزامن بطيني، LSB= الحافة القصية اليسرى

لكن يوجد العديد من الأمراض والذيفانات والآفات الاستقلابية يمكن أن تؤدي إلى أذية عضلية قلبية مشابهة للأذية في الـ DCM (الجدول 11-2). بالإضافة إلى ذلك، تم تقرير النقل العائلي للـDCM كصفة وراثية جسمية مسيطرة مع نسبة اختراق متبدلة، مع إصابة 10-20٪ من أقارب المريض بالدرجة الأولى والثانية.

قد يبقى مرضى الـ DCM غير عرضيين لعدة سنوات رغم شدة إصابة وظيفة البطين الأيسر. إلا أن معظم المرضى المصابين قد يظهرون أعراض قصور القلب الاحتقاني، والتي تكون ذات بدء مفاجئ أو تدريجي. بالإضافة إلى ذلك، قد يتظاهر المرضى باضطرابات نظم أذينية أو بطينية عرضية بالإضافة لحدوث الموت القلبي المفاجئ. ويكون الفحص السريري نموذجياً لدى مرضى قصور القلب وقد يشير إلى أدلة على سوء وظيفة البطين الأيسر والأيمن. قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً تماماً لكنه غالباً ما يظهر نقص تطور الموجة R وتأخير في النقل داخل البطيني، خاصة حصار فرع الحزمة الأيسر. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائية البعد والدوبلر مفيدة في تقييم حجم البطين ووظيفته الانقباضية بالإضافة إلى مطاوعة الدسام. تجرى القثطرة القلبية بشكل أساسي لاستبعاد وجود آفة شريانية إكليلية قلبية مميزة. رغم أن قياس ضغوط الامتلاء لدى مرضى انتقائيين قد يفيد في توجيه المعالجة الدوائية. ويتم ترك إجراء خزعة الشغاف العضلي القلبي للمرضى الذين يشكل لديهم بوجود سبب لـ DCM قابل للعلاج.

**الجدول 11-2: أسباب اعتلال العضلة القلبية التوسعي**

- مجهول السبب
- محرض بالسموم:
  - الكحول
  - الأنتراسيكلين
  - الكوبالت
  - الكاتيكول أمينات
  - إشعاعي
- انتاني:
  - حموي
  - طفيلي (داء شاغاس)
- استقلابي:
  - الصيام (الجوع)
  - عوز التيامين (البري بري)
  - الانسمام الدرقي
- الساركوئيد
- داء الهيموكروماتوز
- اعتلال العضلة القلبية قبيل أو بعيد الولادة
- وراثي

إن تدبير مرضى الـ DCM يعتبر مشابهاً لتدبير مرضى قصور القلب الاحتقاني (راجع الفصل 6). وقد تحسن النتاج السريري لمرضى الـ DCM بشكل واضح مع استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين و(وهو الأحدث) حاصرات بيتا. إلا أن الإنذار لدى مرضى القصور القلبي المتقدم يبقى سيئاً. مع نسبة وفيات خلال السنة الأولى تتجاوز 50 ٪.

## اعتلال العضلة القلبية الضخامي:

يعتبر اعتلال العضلة القلبية الضخامي hypertrophic cardiomyopathy (HCM) آفة غير متجانسة تتميز بدرجات مختلفة من ضخامة البطين الأيسر، وحجم جوف طبيعي أو صغير للبطين الأيسر، مع وظيفة انقباضية مفرطة الحركية. وتصاب مجموعة من هؤلاء المرضى بضخامة مسيطرة في الحاجز بين البطينين بالترافق مع حركة أمامية للوريقات التاجية وانسداد مخرج البطين الأيسر تحت الدسامي، وهي حالة سميت اعتلال العضلة القلبية الضخامي الساد. وتشير التقارير إلى أن HCM شائع جداً. يصيب 500/1 شخص في التعداد العام. وقد نجد شكلاً عائلياً (صفة جسمية مسيطرة) وشكلاً متفرقاً من هذا المرض. كذلك، هنالك نمط متغير لـ HCM يشاهد عند المرضى من النساء، غالباً، المسنات المصابات بارتفاع الضغط. هنالك دراسات جزيئية سابقة تقوم بتحديد الطفرات في المورثات التي تعطي شفرات للبروتينات التقلصية في الخلية القلبية العضلية والتي يبدو أنها مسئولة عن حدوث الـ HCM. هنالك أكثر من حوالي 50 طفرة مختلفة تصيب سلاسل الميوزين الثقيلة وسلاسل الميوزين الخفيفة والتروبوميوزين والتروبونينات تم وصفها في هذا المجال. وعلى الرغم من التبدل الواسع في الشذوذات الوراثية، إلا أن جميعها يترافق مع نمط شكلي شائع يتضمن سوء وظيفة الخلية العضلية القلبية، وتشوش الألياف العضلية وضخامة الخلايا العضلية القلبية والتليف الخلالي.

يتميز الـ HCM بوجود انسداد ديناميكي في مخرج البطين الأيسر مع سوء وظيفة انبساطية. وتكون درجة انسداد المخرج متبدلة وقد تتطور ضمن منتصف جوف البطين الأيسر أو (وهو الشائع) تحت مستوى الدسام الأبهري. وفي النمط الذي يتظاهر متأخراً، يتضيق مخرج البطين الأيسر بتأثير ضخامة الحاجز بين البطينين، ويترافق لدى بعض المرضى مع تبديل موضع أمامي للوريقات التاجية نحو الحاجز بين البطينين. ويكون الممال الضغطي الناجم عبر مخرج البطين الأيسر معتمداً بشكل كبير على وسائل فيزيولوجية ودوائية تؤثر على حجم البطين الأيسر (ممال ديناميكي).إن المناورات التي تنقص حجم البطين الأيسر (مثل الوقوف، أو مناورة فالسالفا، أو النتروغليسيرين تحت اللسان) تؤدي إلى المزيد من التضييق في مخرج البطين الأيسر وزيادة درجة الانسداد. في حين أن ازدياد حجم البطين الأيسر الذي يحدث أثناء جلوس القرفصاء أو إعطاء سوائل وريدية سوف يؤدي إلى توسع مخرج البطين وإنقاص الممال الضغطي. غالباً ما يكون سوء الوظيفة الانبساطية موجوداً لدى مرضى الـ HCM، حتى بغياب ممال واضح عبر المخرج، ويكون مستقلاً عن درجة ضخامة البطين الأيسر. يؤدي انخفاض مطاوعة البطين الأيسر إلى ارتفاع ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر والضغط الوريدي الرئوي، مما يؤدي إلى حدوث احتقان رئوي.

إن التظاهرات السريرية لـ HCM تعتبر هي الأخرى متغيرة بشكل كبير. حيث يمكن لبعض مرضى الـ HCM أن يكونوا لا عرضيين لعدة سنوات، حتى عند وجود انسداد مميز في مخرج البطين الأيسر. في حين أن هنالك مرضى آخرين يتظاهرون باضطرابات نظم مهددة للحياة أو موت قلبي مفاجئ. إلا ان العرض الأكثر تكراراً لدى مرضى الـ HCM هو الزلة التنفسية على الجهد، والتي تكون تالية لسوء الوظيفة الانبساطية وارتفاع ضغوط امتلاء البطين الأيسر. ومع تطور الآفة العضلية القلبية، يمكن أن يبدأ البطين الأيسر بالتوسع، وبالتالي يلطف من انسداد المجرى. قد تكون الزلة تحت هذه الظروف نتيجة لسوء الوظيفة الانبساطية والانقباضية معاً. قد يحدث ألم نقص تروية صدري بغياب آفة شريانية إكليلية قلبية وينجم عن زيادة حاجة البطين المتضخم للأكسجين وارتفاع توتر الجدار الذي يؤدي إلى إنقاص جريان الدم إلى ما تحت الشغاف. قد ينجم الغشي عن انسداد شديد في مخرج البطين الأيسر مع تناقص متزامن في النتاج القلبي، بالإضافة إلى اضطرابات نظم. ولا يكون حدوث الغشي المترافق مع الجهد نادراً لأن زيادة الانحياز العضلي للبطين الأيسر يزيد من درجة انسداد مخرج البطين. وعند إصابة البطين الأيمن بالعملية الإمراضية، قد تظهر أعراض قصور البطين الأيمن.

تظهر الموجودات المميزة بالفحص القلبي في الجدول 11-1 و11-3. حيث يظهر مرضى الانسداد الواضح لمخرج البطين نفخة انقباضية مميزة خشنة تصاعدية – تنازلية تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى وتزداد شدتها عند إجراء مناورات من شأنها خفض حجم البطين الأيسر. كثيراً ما يسمع S2 تالي لزيادة الصلابة

**الجدول 11-3: تأثير وسائل منتقاة على الممال الديناميكي للجريان الخارج والنفخة في اعتلال العضلة القلبية الضخامي**

| الوسيلة | الآلية | التأثير على الممال والنفخة |
|---|---|---|
| فالسالفا (أثناء الشد) | نقص حجم جوف LV ( نقص الحمل القبلي والحمل البعدي) | يزداد |
| الوقوف | نقص حجم جوف LV ( نقص الحمل القبلي) | يزداد |
| ضربة بعد خارجة انقباضية | زيادة التقلصية (أيضاً زيادة الحمل القبلي) | يزداد |
| جلوس القرفصاء | زيادة حجم جوف LV ( زيادة الحمل القبلي والحمل البعدي) | يتناقص |
| تمرين المسك باليد متساوي التوتر | زيادة الحمل البعدي | يتناقص |

LV - البطين الأيسر

البطينية وقد يكون مجسوساً في القمة. وعندما يتطور سوء وظيفة بطينية يسرى، قد يكون هنالك S3 مسموع. تكون الصدمة السباتية البدئية نشيطة لكن يتبعها عمق في أواسط الانقباض تالي لتطور انسداد مخرج البطين الأيسر. وفي وقت متأخر من الانقباض، يرتفع النبضان السباتي ثانية مع قذف الدم المتبقي في البطين الأيسر (النبض ثنائي الموجة pulsus bisferiens). وقد تشاهد موجة a مسيطرة تشير إلى تقلص أذيني قوي أثناء الشهيق في أوعية الرقبة.

يظهر في الحالة النموذجية في تخطيط القلب الكهربائي في الـ HCM زيادة في فولتاج QRS تالية لضخامة البطين الأيسر. وكثيراً ما تكون هنالك موجات Q شاذة ومسيطرة في الاتجاهات السفلية والجانبية وتعكس نزع استقطاب الحاجز المتضخم. يسمح تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية ثنائي البعد بتقييم وظيفة البطين الأيسر، ودرجة وتوضع الضخامة، وشدة الحركة الانقباضية الأمامية للوريقات التاجية. ويمكن استخدام تقنيات الدوبلر في تقييم شدة وتوضع انسداد مخرج البطين الأيسر ومراقبة التبدلات في الممال خلال المناورات المسببة لحدوثه أو بعد معالجة نوعية. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مفيداً أيضاً في مسح بقية أفراد العائلة لمرضى HCM. أحياناً، قد تكون القثطرة القلبية ضرورية لتقييم مرضى HCM إذا كان تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية غير كافٍ في تمييز شدة الانسداد أو عندما يكون هنالك استطباب لتقييم الداء القلبي الإكليلي.

تهدف معالجة الـ HCM إلى تحسين سوء الوظيفة الانبساطية والإقلال ما أمكن من انسداد مخرج البطين الأيسر. يمكن استخدام كلاً من حاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم بشكل واسع في هذا المرض ويبدو أنه يحسّن الأعراض خاصة الزلة والألم الصدري. وتكون التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية مرتبطة بشكل أساسي بإبطاء معدل القلب، مما يؤدي إلى إطالة الانبساط والسماح بزيادة الامتلاء البطيني السلبي. بالإضافة إلى ذلك، تملك هذه الأدوية تأثيراً عضلي الانحياز سلبي على وظيفة العضلة القلبية ويساعد في خفض شدة انسداد مخرج البطين الأيسر. وعند المرضى ذوي الأعراض المعندة لانسداد مخرج البطين الأيسر، يمكن أن يؤدي وضع ناظم خطى ثنائي الحجرة إلى المساعدة في تخفيف الانسداد وزوال الأعراض. ويبدو أن آلية الاستفادة من هذه المعالجة تتعلق جزئياً بتناقص الحركة البطينية الداخلية للحاجز بين البطينين بسبب التقلص غير المتزامن للبطين الأيمن والأيسر. ويؤدي ذلك إلى زيادة أبعاد مخرج البطين الأيسر وتناقص في انسداد المخرج. ولدى مرضى انتقائيين مصابين بـ HCM ساد عرضي بشكل شديد، يمكن أن يؤدي الخزع العضلي الأملس للبطين الأيسر بهدف ترقيق القسم الداني من الحاجز بين البطينين إلى زوال انسداد مخرج البطين الأيسر وتحسين الأعراض والبقيا طويلة الأمد. ولدى مرضى الرجفان الأذيني، يتم الحفاظ على نظم جيبي بأفضل طريقة باستخدام دواء الأميودارون (كما ذكر في الفصل 10). إن المرضى الذين يراجعون باضطرابات نظم بطينية مهددة للحياة يجب أن يخضعوا لتقييم كهربائي فيزيولوجي. ولدى مرضى انتقائيين، قد يستطب العلاج بالأميودارون أو نازع رجفان مع محوّل قلبي ذاتي قابل للزرع. وتعتبر الوقاية من التهاب الشغاف مستطبة لدى جميع مرضى HCM.

لا يمكن التنبؤ بالسير السريري لمرضى الـ HCM ولا يرتبط بوجود أو شدة انسداد مخرج البطين الأيسر. وبشكل عام، يحدث التدهور السريري ببطء، مع ازدياد حدوث الحالات العرضية بتزايد العمر. قد يحدث الموت المفاجئ في أي عمر، حتى لدى أشخاص غير عرضيين، ويكون السبب الأساسي للوفاة في هذا التعداد السكاني. يمكن أن تؤدي المعالجة إلى تحسين الأعراض وزوال انسداد المخرج، لكن لا يبدو أنها تطيل من البقيا.

## اعتلال العضلة القلبية الحاصر:

يعتبر اعتلال العضلة القلبية الحاصر restrictive cardiomyopathy آفة عضلية قلبية نادرة يمكن ان تصيب كلا البطينين وتتميز بحجم جوف بطيني صغير، وسوء وظيفة انبساطية وارتفاع ضغوط الامتلاء البطيني. وتكون الوظيفة الانقباضية طبيعية عادة، خاصة في المراحل الباكرة من سير المرض. قد ينجم هذا النمط من اعتلال القلب عن آفات جهازية مختلفة، بالإضافة إلى التعرض للعديد من السموم وتشعيع الصدر (الجدول 11-4). وفي الولايات المتحدة وأوروبا الغربية، غالباً ما يكون هذا المرض تالياً للإصابة بالداء النشواني (راجع الشرح لاحقاً).

يتظاهر مرضى اعتلال العضلة القلبية الحاصر بأعراض وعلامات قصور القلب الاحتقاني، الأمر الذي يجعل هذا المرض غير قابلاً للتمييز عن الأشكال الأخرى الأكثر شيوعاً لاعتلال العضلة القلبية. غالباً ما تكون علامات قصور القلب الأيمن مسيطرة. تتمدد أوردة العنق وتتضاءل لتتخمص مع الشهيق أو ترتفع بشكل عجائبي (علامة كوسماول) تالية لضعف انفراغ الدم من الأذينة اليمنى إلى البطين الأيمن. كثيراً ما نجد وذمة محيطية وكبد متضخم وحبن. وبالفحص القلبي، تكون صدمة القمة طبيعية عادة في الموضع والشدة. وكثيراً ما يسمع S3 ناشئ من البطين الأيمن أو الأيسر. وفي الحالات المتقدمة، يمكن أن تتناقص سعة النبضان السباتي نتيجة لتناقص حجم الضربة. قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً في اعتلال العضلة

**الجدول 11-4: أسباب اعتلال العضلة القلبية الحاصر:**

**عضلي قلبي:**
- غير ارتشاحي:
  - مجهول السبب
  - تصلب جلدي
- ارتشاحي:
  - داء نشواني
  - ساركوئيد
  - داء غوشر
- آفات خزن:
  - داء الهيموكروماتوز.

**عضلية قلبية شغافية:**
- تليف عضلي قلبي شغافي
- متلازمة فرط محبة الحمضات
- الإشعاع.

القلبية الحاصر أو يظهر فقط شذوذات غير نوعية في الشدفة ST أو الموجة T. وعندما يكون اعتلال العضلة القلبية تالياً لآفة ارتشاحية (مثل الداء النشواني) يمكن أن تتناقص سعة مركبات QRS (منخفض الفولتاج) وقد نجد شذوذات في النقل الأذيني البطيني وداخل البطيني. وقد يفيد تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية في نفي الأسباب الأكثر شيوعاً لقصور القلب الاحتقاني. وقد يؤدي الفحص بتقنية الدوبلر إلى إظهار شذوذات في الانبساط تكون نموذجية لآفة حاصرة. لكن، غالباً ما تكون قثطرة القلب الأيمن ضرورية في تأكيد التشخيص وتمييز العملية الإمراضية هذه عن التهاب التامور العاصر (انظر لاحقاً). الذي يتظاهر بأعراض وعلامات سريرية مشابهة. لا يضعف الامتلاء الانبساطي الباكر في كل من اعتلال العضلة القلبية الحاصر والتهاب التامور العاصر، ويتميز هذا الامتلاء بهبوط سريع في الضغط البطيني عند بدء الانبساط. يتلو ذلك ارتفاع سريع والوصول إلى المستوى العالي للضغط البطيني خلال بقية الانبساط. ينعكس شكل الموجة 'العميق والمسطح dip-and-plateau' في المخطط الأذيني بموجة نازلة y سريعة يتلوها ارتفاع سريع وتسطح في الضغط الأذيني. وإذا كان النظم الجيبي موجوداً. قد نلاحظ موجة a مسيطرة. يرتفع ضغوط امتلاء كلاً من البطين الأيمن والأيسر، إلا أن ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر في اعتلال العضلة القلبية الحاصر يتجاوز عادة ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيمن بأكثر من 5 مملز. هذا الاختلاف يمكن أن يصبح واضحاً أثناء الجهد والحمل الحجمي، وقد يكون الموجودة الوحيدة التي تميز اعتلال العضلة القلبية الحاصر عن التهاب التامور العاصر. وفي بعض الحالات، يمكن لخزعة شغاف العضلة القلبية أن تظهر سبباً نوعياً لاعتلال العضلة القلبية الحاصر عندما تكون الاختبارات الأخرى غير مشخصة.

يتم توجيه معالجة اعتلال العضلة القلبية الحاصر في أغلب الحالات نحو إزالة أعراض قصور القلب. وتفيد المدرات في تدبير الاحتقان الجهازي والوريدي. إلا أن الإنقاص الزائد في ضغوط الامتلاء البطيني سوف يؤدي إلى إنقاص حجم الضربة وقد يؤدي إلى حدوث هبوط ضغط عرضي. إن الرجفان الأذيني مع فقدان المساهمة الأذينية في الامتلاء البطيني يكون سيئ التحمل لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية الحاصر. ويجب الحفاظ على النظم الجيبي ما أمكن. رغم أن الديجوكسين والعديد من مضادات اضطراب النظم تكون سبباً فعالاً لحدوث اضطرابات النظم ويجب استخدامها بحذر. خاصة لدى مرضى الداء النشواني. يجب أن يخضع مرضى اضطرابات النظم البطينية المهددة للحياة إلى تقييم كهربائي فيزيولوجي وقد يحتاجون إلى علاج بنازع رجفان آلي.

## الداء النشواني:

يشير الداء النشواني amyloidosis إلى زمرة من الأمراض تتميز بتوضعات لبروتينات خيطية شاذة (الأميلوئيد) في الأنسجة والأعضاء في أنحاء الجسم. يمكن تصنيف الداء النشواني إلى بدئي أو ثانوي أو عائلي حسب نمط طليعة البروتين التي تشكل الخيوط النشوانية.

يعتبر الداء النشواني البدئي آفة جهازية نادرة تنجم عن إنتاج شاذ للسلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية من قبل حثل dyscrasia خلية مصورية. تكون الإصابة القلبية شائعة في هذا المرض وتؤدي إلى اعتلال عضلة قلبية حاصر بسبب توضع الخيوط النشوانية ضمن النسيج العضلي القلبي. وبالرغم من أن سوء الوظيفة الانبساطية تكون شائعة في الداء النشواني القلبي، إلا أن سوء الوظيفة الانقباضية يمكن أن تكون موجودة، خاصة في مراحل متأخرة من سير المرض. يشير تخطيط القلب الكهربائي في الحالة النموذجية إلى نقص فولتاج مركبات QRS. يمكن للموجات Q الشاذة (خاصة في الاتجاهات الأمامية) أن تماثل احتشاء العضلة القلبية. ويشير تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عادة إلى زيادة سماكة الجدار وصغر حجم جوف البطين وضخامة الأذينات وتسمك الوريقات الدسامية. وغالباً ما تبدو العضلية القلبية بشكل حبيبي متلألئ يعتقد أنه تالي لارتشاح العضلية القلبية بالبروتين الشاذ. يمكن تأكيد تشخيص الداء النشواني القلبي لدى مريض ذو موجودات سريرية وبالإيكو نموذجية لهذا المرض عبر كشف التوضعات النشوانية في النسج المأخوذ من وسادة شحمية أو خزعة من نسيج مستقيمي. وعندما تكون هذه الطرائق غير مؤكدة. قد تبرز الحاجة لإجراء خزعة عضلية قلبية.

يعتبر إنذار المرضى المصابين بداء نشواني قلبي بدئي سيئاً جداً، مع متوسط بقيا أقل من 6 أشهر عند وجود أعراض قصور القلب الاحتقاني. وقد تبين أن المعالجة الكيماوية بمادة الميلفالان وريدياً يتلوها استرداد خلية جذعية ذاتي تؤدي إلى تحسين تظاهرات الداء النشواني لدى مرضى دون إصابة قلبية مميزة. وتجرى الدراسات حالياً لتحديد فائدة هذه المعالجة لدى مرضى انتقائيين ذوي إصابة قلبية.

يعتبر الداء النشواني العائلي زمرة من الأمراض الجسمية القاهرة تتميز بتوضعات بروتينية طافرة ضمن المسافة خارج الخلايا. وينجم الشكل الأكثر شيوعاً لهذا الداء عن إنتاج ترانستيريتين شاذ (وهو بروتين يتركب بشكل مسيطر في الكبد). لقد ترافقت أكثر من 50 طفرة مختلفة في بروتين الترانستيريتين مع توضعات نشوانية، مما يؤدي بشكل بدئي إلى اعتلال عضلة قلبية واعتلال محيطي وعصبي ذاتي. وقد تم تمييز شكل فريد من اعتلال العضلة القلبية النشواني يصيب العرق الأمريكي الإفريقي ويترافق مع طفرة في مورثة الترانستيريتين في الموضع 122 (تبديل الإيزولوسين مع الفالين).

يعتبر الداء النشواني الشيخوخي السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال العضلة القلبية النشواني لدى المسنين وذو توزع واضح في عينات فتح الجثة لأشخاص في العقد الثامن والتاسع من العمر. إن فهمنا للآلية الإمراضية في هذا الداء ما يزال فقيراً جداً، لكن يبدو أنه ينجم عن توضع الخيوط النشوانية المؤلفة من الترانستيريتين الطبيعي. لا يحمل هذا الداء نفس الإنذار المميت الموجود في الداء النشواني البدئي، إلا أن تطور شذوذات نقل واضطرابات نظم أذينية أو قصور قلب احتقاني ليست نادرة.

ينجم الداء النشواني الثانوي عن توضع بروتين نشواني A (SAA) مصلي تم إنتاجه استجابة لالتهاب مزمن. ورغم أنه يشاهد بشكل نادر في البلدان المتطورة ناجماً عن المعالجة الناجعة لآفات إنتانية مزمنة، إلا أن الداء النشواني الثانوي يمكن أن يكون اختلاطاً لآفات التهابية أخرى مثل التهاب المفاصل الرثوي والداء المعوي الالتهابي. ويتظاهر مرضى الداء النشواني الثانوي عادة بعلامات الإصابة الكلوية والكبدية. وتكون الإصابة القلبية نادرة، وعند حدوثها، نادراً ما تسبب أعراضاً.

# الآفة التامورية:

## التهاب التامور الحاد:

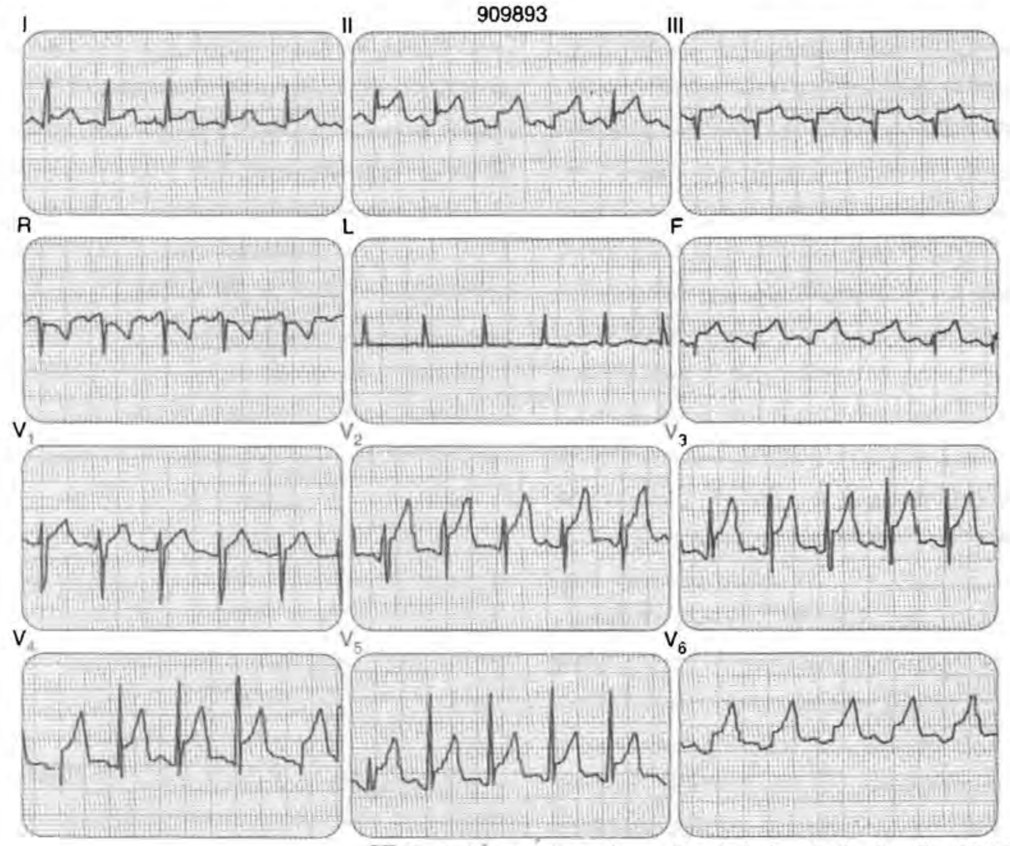
ينجم التهاب التامور الحاد acute pericarditis عن التهاب التامور الحشوي والجداري ويتميز بألم صدري واحتكاكات تامورية وتبدلات متسلسلة على التخطيط الكهربائي. غالباً ما يكون سبب التهاب التامور غير معروف، لكن في العديد من الحالات يفترض أنه تالي لانتان حموي. وهنالك العديد من العوامل الانتانية والأدوية والآفات الجهازية تؤدي إلى التهاب تامور (الجدول 11-5).

يشكل الألم الصدري خلف القص الجنبي التظاهرة الكلاسيكية لالتهاب التامور، ويكون ذو بداية مفاجئة، وعادة ما يكون حاداً ويزول بالجلوس والانحناء للأمام. بالفحص السريري، يمكن سماع صوت احتكاكات تامورية خلال إصغاء القلب. تشير هذه الاحتكاكات إلى صوت سطحي خشن يملك في الحالة النموذجية ثلاث مكونات تتوافق مع حركة القلب خلال الدورة القلبية (الانقباض البطيني، الانبساط البطيني الباكر، التقلص الأذيني). يمكن للاحتكاكات التامورية أن تكون متقطعة وذات شدة متبدلة، مع سماع واحد أو اثنان فقط من المكونات الثلاث. وبسبب الطبيعة المختلفة للاحتكاك التاموري، لا يؤدي غيابها إلى استبعاد تشخيص التهاب التامور.

**الجدول 11-5: أسباب التهاب التامور:**

- مجهول السبب
- حموي (حمة كوكساكيB، حمة إيكو، الحمة الغدية، الانتان بوحيدات النوى الخمجي، التهاب الكبد B، متلازمة عوز المناعة المكتسب).
- فطري (داء النوسجات)
- تدرن
- جرثومي حاد (قيحي)
- احتشاء عضلة قلبية حاد
- متلازمة ما بعد بزل التامور
- الإشعاع
- التنشؤ (سرطانة رئة أو ثدي منتقلة، ابيضاض دم، لمفوما، ورم قتاميني).
- تبولن الدم
- آفات مناعية ذاتية (الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثوي، تصلب الجلد).
- متلازمة التفاعل/فرط التحسس الدوائي (البروكائين أميد، الهيدرالازين)
- الورم المخاطي

تكون التبدلات التخطيطية القلبية التي تحدث في التهاب التامور الحاد ثانوية لالتهاب العضلية القلبية المستبطن. تشمل التبدلات الأبكر على تخطيط القلب الكهربائي ظهور تسرع قلبي جيبي وارتفاع منتشر في الشدفة ST مع تقعرها للأعلى دون أن تترافق مع انخفاض عكسي في الشدفة ST أو تطور موجات Q إمراضية (الشكل 11-1). يمكن أن يؤدي الالتهاب المرافق في العضلية القلبية الأذينية إلى انخفاض الشدفة ST. وتعود الشدفة ST إلى الخط القاعدي خلال الساعات القليلة الأولى وحتى نهاية اليوم.




**الشكل 11-1:** تخطيط القلب الكهربائي النموذجي في التهاب التامور. يظهر ارتفاعاً منتشراً في الشدفة ST

ويتلوها انقلاب موجة T منتشر. ويعود تخطيط القلب الكهربائي إلى طبيعته عادة خلال فترة أيام-أسابيع. ولدى بعض المرضى، يمكن أن يستمر وجود شذوذات الموجة T عند تطور التهاب تامور مزمن. ويندر حدوث اضطرابات النظم الأذينية والبطينية المستمرة في التهاب التامور الحاد.

توجه الاختبارات المخبرية نحو استبعاد أسباب نوعية لالتهاب التامور، وقد تتضمن اختبار السلين الجلدي، واختبارات الوظيفة الدرقية والكلوية، واختبار أضداد النوى، ومستويات المتممة، واختبار العامل الرثواني، والاختبار المصلي لحمة عوز المناعة البشرية، إن كان ذلك ملائماً. ويشير ارتفاع سرعة التثفل أو تعداد الكريات البيض إلى وجود التهاب فعال لكنه لا يساعد في تمييز العامل المسبب. وتعتبر الدراسات المصلية الحموية غير ذات فائدة ولا تؤدي إلى تبديل المعالجة. وعندما يختلط التهاب التامور مع انصباب تاموري، يمكن لتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أن يكشف السائل ويحدد أهميته الهيمودبناميكية (راجع الشرح في الانصباب التاموري لاحقاً). إلا أن غياب السائل التاموري لا يستبعد تشخيص الالتهاب التاموري.

يتم توجيه معالجة التهاب التامور الحاد نحو تدبير السبب المستبطن وإزالة الألم. وعند معظم مرضى التهاب التامور مجهول السبب أو الحموي، يؤدي العلاج بالساليسيلات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إلى زوال عدم الارتياح الصدري ويساعد في زوال الالتهاب التاموري. وفي حالات نادرة، قد يكون من الضروري إعطاء شوط علاج بالستيروئيدات من أجل زوال الحالة، لكن يجب استبعاد حالات التهاب التامور القابلة للعلاج أولاً. ويجب تجنب إعطاء مضادات التخثر لدى مرضى التهاب التامور الحاد، وذلك بسبب خطورة تطور تدمي التامور.

إن معظم حالات التهاب التامور تتحدد عفوياً وتزول خلال أيام-أسابيع. وقد يتطور لدى بعض المرضى سير مزمن مرتد يمكن أن يكون بحاجة لتطبيق معالجة متقطعة بالستيروئيدات القشرية أو (في حالات نادرة) تقشير التامور. وتعتبر الاختلاطات في هذه الحالة نادرة وتتضمن السطام التاموري أو التهاب التامور العاصر (انظر لاحقاً).

## الانصباب التاموري:

قد يحدث التراكم الشاذ للسائل ضمن المسافة التامورية عن أي سبب لالتهاب التامور (راجع الجدول 11-5). قد يكون الانصباب التاموري pericardial effusion صامتاً سريرياً أو قد يؤدي إلى أعراض السطام التاموري (إذا ترافق مع زيادة الضغط داخل التامور). وفي الحالة العادية، يحتوي الكيس التاموري أقل من 50 مل من السائل. إذا تراكم السائل بشكل بطيء وسمح للتامور بالتمطط، يمكن لهذا الكيس أن يستوعب حوالي 2 لتر دون إحداث زيادة هامة في الضغط التاموري.

عادة ما يكون المرضى المصابين بانصباب تاموري غير مهم هيمودبناميكياً لا عرضيين. وقد يظهر بعض المرضى ضغطاً مستمراً في الصدر أو يتظاهرون بأعراض تتعلق بانضغاط البنى المجاورة، مثل المري أو الرغامى. وعادة ما يكون الفحص السريري لمريض مصاب بانصباب تاموري صغير طبيعياً. أما إذا كان الانصباب كبيراً، قد يؤدي إلى كبت الأصوات القلبية. وقد يؤدي انضغاط شدفة من الرئة اليسرى إلى خفوت الأصوات التنفسية مع ثغاء تحت زاوية الكتف عند إصغاء



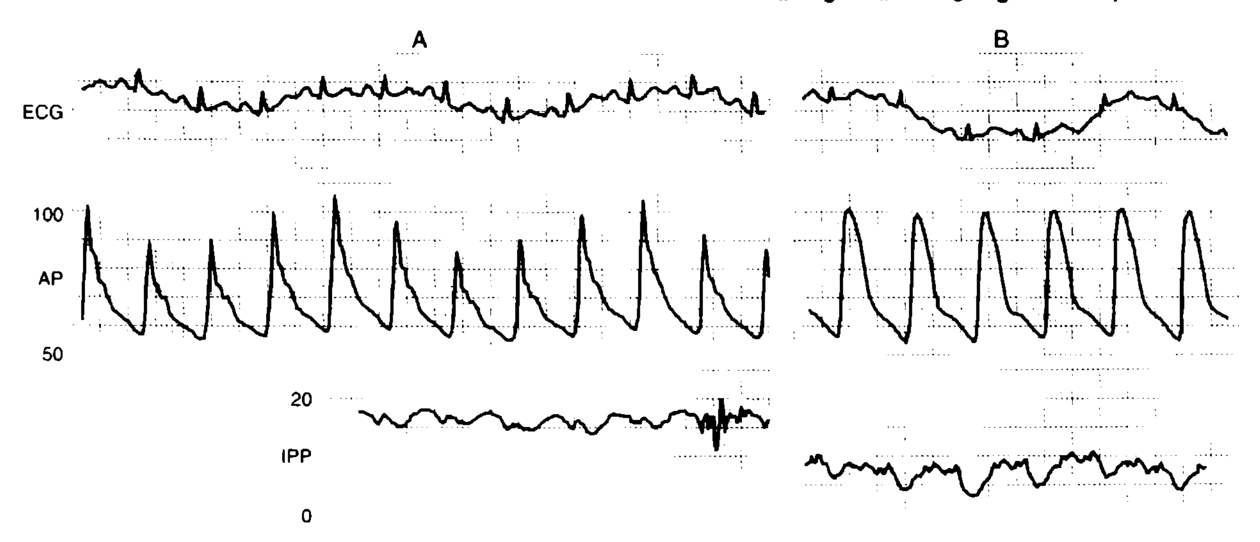
**الشكل 11-2:** صورة صدر شعاعية خلفية أمامية لدى مريض مصاب بانصباب تاموري محيطي كبير. لاحظ مظهر القارورة للظل القلبي.

الصدر (علامة إيوارت). وعلى صورة الصدر البسيطة، قد يتضخم ظل القلب ويبدو بشكل القارورة إذا تراكم مقدار 250 مل من السائل على الأقل ضمن الكيس التاموري (الشكل 11-2). وعندما يكون هنالك حجم كبير من السائل التاموري، قد يتناقص فولتاج المركبات QRS. كذلك، قد تختلف سعة مركبات الـ QRS بين ضربة وأخرى ( الـ QRS المتبدلة alternans)، وهو اضطراب يعتقد أنه تالي لقيام القلب بتبديل محوره الكهربائي عبر تأرجحه ضمن الكيس التاموري.

يعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أكثر وسيلة مفيدة في تشخيص وجود انصباب تاموري. ويمكن بواسطة هذه التقنية قياس حجم الانصباب وموضع السائل (موضع أو محيطي) وتقييم الأهمية الهيمودبناميكية للانصباب. وتكون الجهود الهادفة لتحديد سببية الانصباب التاموري مماثلة لما يجرى في حالة التهاب التامور الحاد. وبشكل عام، يعتبر نزح السائل التاموري للأغراض التشخيصية ذو قيمة متواضعة ويجب تركه فقط للمرضى المصابين بانصبابات تامورية عرضية مستمرة (> أسبوعين) أو سطام تاموري أو شكل بوجود التهاب تامور قيحي.

## السطام التاموري:

تعتمد النتائج الهيمودبناميكية لانصباب تاموري على حجم الانصباب ومعدل تراكم السائل والميزات التمططية للتامور. وفي الحالة العادية، يمكن للتامور أن يستوعب تراكم سريع لحوالي 80-100 مل من السائل قبل ارتفاع الضغط داخل التامور. إما إذا كان تراكم السائل بطيئاً، يملك التامور الوقت ليتمدد وقد يبقى الضغط داخل التامور طبيعياً حتى عند تراكم حجم كبير من السائل. وفي كلتا الحالتين، حالما يبدأ الضغط داخل التامور بالارتفاع، يمكن للزيادة البسيطة في الحجم التاموري أن تسبب نتائج هامة هيمودبناميكياً. ويتطور السطام التاموري cardiac tamponmade عندما تؤدي الزيادات الإضافية




**الشكل 11-3:** مخططات تخطيط القلب الكهربائي ECG والضغط الشرياني الجهازي AP والضغط داخل التاموري IPP ( والتي تم الحصول عليها في مختبر قثطرة قلبية) لدى مريض مصاب بسطام تاموري. تشير المخططات اليسرى (A) إلى تسرع قلبي جيبي ونبض عجائبي. يرتفع الضغط داخل التاموري إلى حوالي 15 ملمز. وبعد بزل التامور (B)، يتباطأ معدل القلب ويغيب النبض العجائبي ويزول ارتفاع الضغط داخل التامور

في الضغط التاموري إلى انضغاط القلب وتناقص امتلاء البطينات. وبالتالي يرتفع الضغط الوريدي ويتناقص حجم الضربة وتحدث حالة هبوط ضغط.

عندما يتطور السطام التاموري ببطء، تكون الشكاوي الأساسية هي الزلة التنفسية والتعب. بالمقابل، غالباً ما يبدو مرضى السطام الحاد بحالة مرضية حرجة مع أعراض وعلامات الصدمة قلبية المنشأ. وبالفحص السريري، يبدو التسرع الجيبي واضحاً بهدف محاولة الحفاظ على النتاج القلبي. تتمدد الأوردة الوداجية بسبب ارتفاع الضغط الانبساطي للبطين الأيمن. ويعتبر النبض العجائبي pulsus paradoxus تظاهرة مميزة لدى مرضى السطام التاموري (ويعرف بأنه هبوط في الضغط الدموي الانقباضي لأقل من 10 ملمز مع الشهيق) (الجدول 11-3). وفي الظروف الطبيعية، يزداد امتلاء البطين الأيمن مع الشهيق أثناء كون الضغط داخل الصدر منخفضاً. ويؤدي ذلك إلى توسع البطين الأيمن مع الحد الأدنى من الضغط على الجريان إلى داخل البطين الأيسر. في حالة السطام التاموري، يتحدد تمدد البطين الأيمن بسبب التأثيرات الضاغطة للسائل التاموري. وبالتالي، يندفع الحاجز بين البطينين نحو داخل جوف البطين الأيسر من أجل استيعاب الحجم المتزايد من الدم في البطين الأيمن. ويؤدي ذلك إلى المزيد من الحد من امتلاء البطين الأيسر، الأمر الذي يؤدي إلى تناقص حجم الضربة وهبوط في الضغط الانقباضي. وقد لا يتم كشف هذه التظاهرة عند مرضى السطام الذين يكونون مصابين أصلاً بهبوط الضغط. كذلك، قد يحدث النبض العجائبي في حالات مرضية أخرى، خاصة الكرب التنفسي التالي للداء الرئوي الانسدادي المزمن أو الربو.

يعتمد تشخيص السطام التاموري على الموجودات السريرية. إلا أن تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية يشكل وسيلة مفيدة في تحديد الأهمية الهيمودوناميكية للانصباب التاموري. وبسبب أن الأذينة اليمنى والبطين الأيمن تعتبر أجواف رقيقة الجدار منخفضة الضغط، لذلك غالباً ما تكون أكثر عرضة لتأثيرات تزايد الضغط داخل التاموري. وبالتالي، يحدث انخماص هذه الأجواف عندما يتجاوز الضغط داخل التاموري ضغوط امتلاء الجانب الأيمن من القلب. ويعتبر انقلاب الأذينة اليمنى لأكثر من ثلث الدورة القلبية و/أو الانخماص الانبساطي للبطين الأيمن موجودات تتوافق مع فيزيولوجية السطام. قد تظهر تبدلات مشابهة في الأذينة اليسرى إذا كان الانصباب ذو توضع خلفي. وبالرغم من فائدة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية، إلا أنه قد يكون من الضروري إجراء قثطرة للجانب الأيمن من القلب من أجل توثيق الأهمية الهيمودناميكية للانصباب التاموري. وتتضمن الموجودات النموذجية للسطام كلاً من ارتفاع وتعديل الضغوط الانبساطية الأذينية والبطينية. وعند قياس الضغط داخل التامور بنفس الوقت، يرتفع ويساوي ضغوط الامتلاء الأذينية والبطينية.

يعتبر السطام التاموري مع اضطراب هيمودناميكي حالة إسعافية تحتاج إلى النزح الفوري. وتتضمن الوسائل المؤقتة تمديد الحجم بإعطاء المحلول الملحي الفيزيولوجي أو الدم. وقد تكون المقبضات الوعائية ضرورية من أجل تحقيق استقرار حالة المريض أثناء التحضير للنزح. وإذا كان الانصباب كبيراً ومحيطياً، غالباً ما يكون سحب السائل عبر الجلد بمقاربة تحت قبضة القص ( بزل تامور pericardiocentesis) مقاربة ناجحة ويؤدي إلى استعادة الاستقرار الهيمودناميكي بسرعة. أما إذا كان الانصباب موضعاً أو ناكساً، قد يكون من الضروري اللجوء إلى النزح الجراحي مع تشكيل 'نافذة' تامورية (فتح التامور pericardiotomy). ويجب فحص السائل والنسيج التاموري بحثاً عن أدلة على الانتان والخباثة.

## العصر التاموري:

يعتبر التهاب التامور العاصر constrictive pericarditis آفة نادرة تنجم عن تندب متزايد في التامور استجابة لأذية سابقة. وتتضمن الأسباب الأكثر شيوعاً هنا كلاً من التهاب التامور مجهول السبب، وتشعيع الصدر، والجراحة القلبية، والتدرن.

في التهاب التامور العاصر الكلاسيكي، تكون عملية التندب محيطية، وتؤدي إلى تقييد الامتلاء الانبساطي في الحجرات القلبية الأربعة. وكما هو الأمر في السطام التاموري، يرتفع الضغوط الانبساطية الأذينية والبطينية وتتعدل. لكن، وبعكس فيزيولوجية السطام التاموري (الذي يضعف فيه الامتلاء البطيني خلال الانبساط)، لا يضعف الامتلاء الانبساطي الباكر في التهاب التامور العاصر. ويؤدي ذلك إلى امتلاء باكر في البطينات تالي لارتفاع الضغط الأذيني، يتلوه فيما بعد ارتفاع حاد ومن ثم تسطح في الضغط البطيني خلال أواسط وأواخر الانبساط مع وصول الحجم البطيني إلى الحد الذي يفرضه التامور غير القابل للتمدد.

يتظاهر مرضى التهاب التامور العاصر الخفيف أو المتوسط (ارتفاع في الضغوط الوريدية بحوالي 10-15 ملمز) عادة بأعراض قصور القلب الأيمن، مثل وذمة الساق والامتلاء البطني والألم التالي للاحتقان الكبدي. ومع تزايد شدة الآفة وتجاوز الضغط الوريدي لمقدار 20 ملمز، تتطور أعراض الاحتقان الرئوي مثل الزلة الجهدية والسعال والزلة الاضطجاعية. وإذا تناقص النتاج القلبي، يمكن للتعب والضعف العضلي أن يشكلا الشكوى الرئيسية.

بالفحص السريري، تتمدد الأوردة الوداجية وتزداد بشكل انتيابي مع الشهيق (علامة كوسماول)، وينتج ذلك بسبب أن الضغط السلبي داخل الصدر لا ينتقل إلى التامور ذو الطبيعة العاصرة. وبالتالي، لا يمكن استيعاب العود الوريدي الزائد من قبل الأذينة اليمنى والبطين الأيمن، ويزداد تمدد الأوردة الوداجية. يندر حدوث هذه العلامة في السطام التاموري أو اعتلال العضلة القلبية الحاصر، حيث يمكن أن يرتفع الضغط الوريدي الوداجي أيضاً. وفي هذه الحالات، ينتقل الضغط السلبي داخل الصدر إلى التامور. مما يسمح بزيادة (لكن محدودة) في امتلاء البطين الأيمن أثناء الشهيق. ولأسباب مشابهة، يكون النبض العجائبي غائباً عادة في التهاب التامور العاصر بسبب أن الشهيق لا يؤدي إلى زيادة في امتلاء البطين الأيمن. وتتضمن الموجودات الأخرى علامات قصور القلب الأيمن. مثل الضخامة الكبدية والحبن والوذمة المحيطية. وبالفحص القلبي. يمكن سماع صوت انبساطي باكر (قصفة تامورية) على الحافة القصية اليسرى تتوافق مع توقف الامتلاء الانبساطي السريع الباكر.

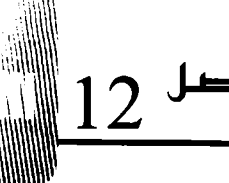
عندما يكون التهاب التامور العاصر موجوداً لفترة طويلة أو ثانوياً للتدرن، قد نشاهد حلقة من التكلس التاموري على صورة الصدر البسيطة. ويعتبر التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي وسائل مفيدة في قياس سماكة التامور وكشف الموجودات الأخرى التي ترافق الالتهاب العاصر، مثل توسع الوريد الأجوف والحجم الصغير لجوف البطين الأيمن. وهنالك حالياً تقنيات أكثر حداثة لقياس سماكة التامور عبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري والتي يبدو أنها تتوافق جيداً مع تلك المأخوذة بواسطة التصوير الطبقي.

في معظم حالات التهاب التامور العاصر، تعتبر قثطرة القلب الأيمن ضرورية من أجل تأكيد التشخيص. وتتضمن الموجودات النموذجية ارتفاع وتساوي الضغوط الانبساطية الأذينية والبطينية. وكثيراً ما نشاهد موجة نازلة y مسيطرة على مخطط الضغط الأذيني تتوافق مع الإفراغ السريع للأذينة بشكل باكر أثناء الانبساط. ويحدث هبوط في أوائل الانبساط في كل من الضغوط الانبساطية للبطين الأيمن والأيسر، يتلوه ارتفاع سريع ومن ثم تسطح خلال أواسط وأواخر الانبساط (علامة الجذر المربع square root) بسبب ضعف الامتلاء الإضافي الناجم عن تامور غير مطاوع. وبالمقارنة مع اعتلال العضلة القلبية الحاصر، تكون مخططات الضغط الانبساطي البطيني الأيمن والأيسر متراكبة تقريباً ولا تنفصل بالحمل الحجمي أو الجهد. وفي الحالات التي يصعب فيها تمييز الإصابة عن اعتلال العضلة القلبية الحاصر، يمكن أن يفيد هنا إجراء خزعة من التامور أو العضلية القلبية. وقد تم تطوير تقنيات أكثر حداثة تتضمن طريقة جديدة لتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية بتقنية التصوير النسيجي بالدوبلر، والتي يبدو أنها تشكل طريقة مفيدة وغير جارحة في تمييز هاتين الحالتين المرضيتين. ويمكن بهذه الطريقة قياس سرعة العضلية القلبية خلال دورة قلبية. حيث أن وجود سرعات للعضلة القلبية الانبساطية طبيعية أو مرتفعة (> 8 سم/ثا) لدى مريض مصاب بقصور قلب احتقاني مع وظيفة انقباضية طبيعية ظاهرياً يتوافق مع تشخيص التهاب التامور العاصر، في حين أن السرعات المنخفضة للعضلية القلبية (< 8 سم/ثا) تقترح اعتلال العضلة القلبية الحاصر. وهنالك حاجة لإجراء دراسات أكبر تقارن بين هذه الطريقة والطرق التقليدية الجارحة وغير الجارحة من أجل تحديد دقة هذه التقنية.

يمكن علاج الحالات الخفيفة من التهاب التامور العاصر بنجاح عن طريق تقييد الوارد من الملح مع إعطاء المدرات. لكن، لدى أغلب المرضى العرضيين يعتبر استئصال التامور جراحياً pericardiectomy هو العلاج المفضل. وتعتبر نسبة الوفيات الجراحية مرتفعة، وتتراوح بين 5-12 ٪ في دراسات أجريت خلال عقدي الثمانينات والتسعينات من القرن الماضي. ولدى أولئك الناجين بعد العمل الجراحي، تتحسن الأعراض لدى حوالي 90 ٪ من المرضى. ويعتبر المرضى ذوي الضعف الوظيفي الشديد قبل الجراحة ( الصنف III وIV حسب التصنيف الوظيفي لجمعية القلب في نيويورك) أو الذين لا يتم لديهم استئصال كامل التامور أثناء الجراحة، هؤلاء المرضى هم ذوي الخطورة الأعلى لسوء النتاج بعد الجراحة.

## التهاب التامور العاصر-الانصبابي:

يعتبر التهاب التامور العاصر الانصبابي effusive- constrictive pericarditis شكلاً متغيراً من التهاب التامور العاصر ويتميز بعصر العضلة القلبية التالي لتندب التامور الحشوي بالاشتراك مع انصباب تاموري مكثف. وعادة ما يتظاهر المرضى بأعراض وعلامات تتوافق مع السطام التاموري. لكن بعد بزل التامور واستعادة الضغط داخل التامور إلى الصفر، يبقى الضغط الانبساطي الأذيني والبطيني مرتفعاً ومتساوياً. بالإضافة إلى ذلك، يصبح شكل موجة الضغط أكثر نموذجية لالتهاب التامور العاصر، مع تطور الموجة النازلة y المسيطرة في المخطط الأذيني والنمط العميق-و-المسطح dip-and-plateau خلال الانبساط البطيني. ويعتبر تمييز هذه الحالة أمراً هاماً بسبب أن بزل التامور قد لا يؤدي إلى تحسن الأعراض بشكل واضح. وفي هذه الحالة، يعتبر الاستئصال الجراحي للتامور الجداري والحشوي هو العلاج المفضل.



# الفصل 12

# مواضيع قلبية أخرى

## الأورام القلبية:

إن الأورام القلبية البدئية نادرة جداً، مع نسبة انتشار تبلغ أقل من 1٪ في معظم الدراسات الإمراضية (الجدول 12-1). ويشكل الورم المخاطي myxoma الورم البدئي الأكثر شيوعاً في القلب ويكون سليماً عادة. وعادة ما تكون هذه الآفات آفات معزولة، وتنشأ في أغلب الأحيان في الأذينة اليسرى في موضع الثقبة البيضية. ويمكن كشف أورام مخاطية في أحيان نادرة في الأذينة اليمنى، أو البطين الأيمن أو الأيسر، أو في مناطق متعددة من القلب بنفس الوقت. قد نشاهد أحياناً نمطاً عائلياً للإصابة ينتقل بشكل صفة جسمية مسيطرة. وعند هؤلاء المرضى، قد تحدث أورام مخاطية متعددة بشكل مشترك مع مجموعة من الشذوذات خارج القلبية، والتي تتضمن وحمات مصطبغة وأورام مخاطية جلدية وأورام ليفية غدية في الثدي وآفات غدية نخامية وكظرية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يظهر مرضى الأورام المخاطية العائلية نسبة نكس للورم أو الأورام بعد الاستئصال الجراحي. وسواءً أكانت الأورام المخاطية عائلية أو مفردة، فإن أقل من 10٪ منها تكون خبيثة.

ترتبط الأعراض المرافقة للورم المخاطي عادة مع الإنصمام بالشدفات الورمية وانسداد الدسام التاجي. كذلك، يمكن أن يتظاهر المرضى بمجموعة من الأعراض والشذوذات المخبرية غير النوعية وتتضمن الحمى والتعب وفقدان الوزن وفقر الدم وارتفاع سرعة تثفل الدم. يتم وضع التشخيص عادة بواسطة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية، مع كون المقاربة عبر المري هي الطريقة الأكثر حساسية في كشف الأورام الصغيرة في الأذينة اليسرى. ومع أخذ ميلها للانصمام (إطلاق الصمات) بعين الاعتبار، يجب أن تخضع معظم الأورام المخاطية للاستئصال الجراحي عند تشخيصها. وبسبب أن هذه الأورام يمكن أن تنكس، يجب متابعتها بتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية.

تتضمن الأورام السليمة الأخرى الأقل شيوعاً كلاً من الأورام الليفية المرنة الحليمية، والأورام الليفية، والأورام العضلية المخططة. تشكل الأورام الليفية المرنة fibroelastoma أورام ذات سويقة مع اتصالات ورقية الشكل تنشأ عادة من سطح الوريقات الدسامية التاجية والأبهرية. لا تؤدي هذه الأورام إلى سوء وظيفة دسامية لكنها قد تكون مصدراً لصمات جهازية. غالباً ما تنشأ الأورام الليفية fibroma ضمن الحاجز بين البطينين وقد تترافق مع اضطرابات نظم أو اضطرابات في النقل. تعتبر الأورام العضلية المخططة rhabdomyoma الأورام القلبية الأكثر شيوعاً لدى الأطفال وغالباً ما تكون مترافقة مع تصلب حويجزي.

يمكن للأورام الشحمية القلبية cardiac lipoma أن تحدث عبر القلب والتامور. وحيث أن الأورام الشحمية التامورية يمكن ان تكون كبيرة جداً، تكون الأورام الشحمية داخل العضلية القلبية صغيرة الحجم وذات محفظة. يعتبر الاستئصال الجراحي هو العلاج المثالي. يجب اعتبار التضخم الشحمي للحجاب بين الأذينتين ضمن التشخيص التفريقي للكتل الأذينية. وتعتبر هذه الآفة نتيجة لفرط تصنع نسيج شحمي غير مغلف، ورغم أنه قد يكشف أحياناً صدفة أثناء فتح الجثة، إلا أنه قد يترافق مع اضطرابات نظم فوق بطينية واضطرابات نقل و(في حالات نادرة) موت قلبي مفاجئ.

إن حوالي ربع الأورام القلبية البدئية تكون خبيثة، ومعظمها يكون من نمط العرن (ساركوما sarcoma). تنمو هذه الأورام بشكل سريع وغالباً ما تؤدي إلى امتلاء الحجرة وانسداد مجرى الجريان الدموي. وعندما تحدث إصابة تامورية، قد يتطور انصباب نزفي مع سطام تاموري. ويعتبر الإنذار لدى الأشخاص المصابين سيئاً، ويمكن اللجوء إلى الاستئصال الجراحي في حالات نادرة. ويمكن للتشعيع والمعالجة الكيماوية أن يشكلان معالجة مخففة للأعراض.

بالمقارنة مع الأورام القلبية البدئية، يعتبر الداء الانتقالي الذي يصيب القلب شائع الحدوث، ويحدث لدى حوالي 5/1 المرضى الذين يتوفون بسبب الخباثة. وتتضمن الأورام الأكثر شيوعاً في الانتقال للقلب كلاً من سرطانة الرئة والثدي والكلية، كما أن الورم القتاميني واللمفوما يمكن أن يتظاهرا بإصابة قلبية. تعتبر الانتقالات التامورية شائعة الحدوث وغالباً ما تختلط مع انصباب نزفي وسطام تاموري. وقد يؤدي ارتشاح النسيج العضلي القلبي إلى اضطرابات نقل واضطرابات نظم. وتعتبر الكتل داخل الأجوافنادرة لكنها قد تنجم عن غزو ورمي موضعي أو امتداد مباشر لورم خبيث عبر الجهاز الوريدي (سرطانة الخلية الكلوية يمكن أن تنتقل إلى القلب عبر الوريد الأجوف السفلي). يتم توجيه المعالجة نحو الورم الخبيث المستبطن. وعند وجود سطام تاموري، قد يساعد تفجيره بشكل مباشر في تحقيق استقرار الحالة. وفي بعض الأحيان قد يكون هنالك ضرورة لتقشير التامور pericardotomy من أجل إعادة منع تجمع السائل ضمن الجوف التاموري. وقد يكون الاستئصال الجراحي لكتلة ورمية سادة ملطفاً عادة.

## آفات القلب الرضية:

### الرضوض القلبية غير المخترقة:

يعتبر الرض القلبي الكليل مسئولاً عن حوالي 10 ٪ من جميع الآفات الرضية القلبية (الجدول 12-2). وتعتبر الأذيات المرتبطة بالحركة التالية لزوال تسرع مفاجئ للجسم (حوادث المركبات النارية) وانضغاط جدار الصدر (الضغط بعجلات القيادة، حالات السقوط الرياضية، ومناورات الإنعاش القلبي) الأسباب الأكثر شيوعاً للرض الكليل للقلب. وتتراوح التبدلات في العضلية القلبية بين مناطق تكدم صغيرة في المنطقة تحت التامورية مباشرة إلى أذية عبر اللمعة مع نزف

**الجدول 12-2: أمثلة على أورام القلب والتأمور**

| بدئية | انتقالية |
|---|---|
| **سليمة:** | ورم فتاميني |
| ورم مخاطي | رئة |
| ورم شحمي | ثدي |
| ورم ليفي مرن حليمي | لمفوما |
| ورم عضلي مخطط | خلية كلوية |
| ورم ليفي | |
| **خبيثة:** | |
| عرن وعائي (أنجيوساركوما) | |
| عرن عضلي مخطط (رابدوميوساركوما) | |
| ورم ميزانشيمي (ميزوتيليوما) | |
| عرن ليفي (فيبرو ساركوما) | |

**الجدول 12-2: آفات قلبية بسبب رض غير مخترق**

**تامورية:**
ورم دموي
تدمي تاموري
تمزق
التهاب تامور
عاصر (اختلاط متأخر)

**عضلية قلبية:**
تكدم
خثرات داخل الأجواف
أم دم / أم دم كاذبة
تمزق (جدار حر، حاجز)
تمزق حاد (أذيني، بطيني، حاجزي)

**دسامية:**
تمزق (وريقات، حبال وترية، عضلة حليمية)

**شريانية إكليلية:**
تقرح

**أوعية كبيرة:**
تمزق أبهري

وتخر عضلي قلبي. يشاهد التهاب التامور لدى معظم المرضى وقد يختلط بجرح أو تمزق التامور أو سطام تاموري. وتتضمن الاختلاطات الأقل شيوعاً كلاً من تمزق عضلية حليمية أو حبال وترية وتقرحات شريان إكليلي.

غالباً ما يتظاهر المرضى بألم قلبي يكون مشابهاً للألم المرافق لاحتشاء عضلة قلبية. إلا أن الألم العضلي الهيكلي التالي لأذية الجدار الصدري يمكن أن يسبب ارتباكاً للصورة السريرية. ونادراً ما يحدث قصور قلب احتقاني ما لم تكن الأذية العضلية القلبية شديدة أو عند حدوث سوء وظيفة دسامية. قد تحدث اضطرابات نظم قلبية بطينية مهددة للحياة في الرض الشديد وكثيراً ما تكون سبباً للموت لدى هؤلاء المرضى. وغالباً ما يظهر تخطيط قلب الكهربائي شذوذات عود استقطاب لا نوعية أو تبدلات في الوصلة ST والموجة T تتوافق مع التهاب تامور حاد. وعندما يكون الرض العضلي القلبي شديداً، قد نشاهد ارتفاع الشدفة ST الموضع وتبدلات Q مرضية. كما أن ارتفاع المكون العضلي القلبي للكرياتين كيناز (CK-MP) يدعم تشخيص التكدم القلبي. إلا أنه ذو استخدام تشخيصي محدود لدى مرضى الرض الشديد على جدار الصدر بسبب أن الجزء CK-MB يمكن أن يرتفع كنتيجة لأذية شديدة في العضلات الهيكلية. وتوجد مشعرات أحدث للأذية العضلية القلبية (مثل التروبونين T وI) يمكن أن تكون أكثر نوعية في تأكيد تشخيص تكدم قلبي. ويشكل تصوير القلب بالأمواج فوق القلبية وسيلة مفيدة وغير جارحة في تقييم شذوذات حركية الجدار وسوء الوظيفة الدسامية ووجود انصباب تاموري مهم هيموديناميكياً.

تعتبر معالجة مرضى التكدم القلبي مشابهة لمعالجة احتشاء العضلة القلبية، وتتضمن في البدء الملاحظة والمراقبة، ومن ثم زيادة تدريجية في الفعالية الفيزيائية. وتعتبر مضادات التخثر وحالات الخثرة مضادة استطباب هنا بسبب خطورة النزف ضمن العضلية القلبية والكيس التاموري. إن معظم المرضى الذين ينجون من الأذية البدئية سوف يستعيدون الوظيفة القلبية بشكل كامل أو جزئي. لكن هؤلاء المرضى يجب أن يخضعوا للمراقبة بحثاً عن اختلاطات متأخرة تتضمن تشكل أم دم وتمزق الجدار الحر أو العضلة الحليمية واضطرابات النظم المهمة.

## أذية الأوعية الكبيرة:

يعتبر تمزق الأبهرواحداً من أكثر الأذيات القلبية الوعائية شيوعاً التي تنجم عن رض كليل على جدار الصدر. وفي حوالي 90 ٪ من الحالات، يحدث التمزق في الأبهر النازل مباشرة بعد منشأ الشريان تحت الترقوة. ومعظم المرضى يموتون فوراً بسبب استنزاف الدم. إلا أن حوالي 20 ٪ من المرضى يمكن أن ينجوا من الأذية البدئية إذا تم انحصار الدم ضمن الطبقة البرانية الأبهرية والنسج المنصفية المحيطة (أم دم كاذبة). وتتضمن الأعراض والموجودات المميزة عند الحدوث الألم الصدري والألم الظهري بين الكتفين، وزيادة الضغط الدموي وسعة النبض في الطرفين العلويين مع انخفاض الضغط الدموي وسعة النبض في الطرفين السفليين. مع زيادة عرض المنصف على صورة الصدر الشعاعية. ويعتبر تصوير الأبهر الطريقة المثالية في تأكيد التشخيص، وتحديد موضع أو مواضع الأذية، وتقييم إصابة الشريان السباتيوتحت الترقوة. ويستخدم تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري حديثاً في مسح المرضى المشكوك بإصابتهم بالتمزق. إلى أن تصوير الأبهريبقى ضرورياً في استبعاد وجود إصابة وعاء كبير. وحالما يتم وضع التشخيص، يصبح الإصلاح الجراحي العاجل هو العلاج المثالي الوحيد.

### الأذيات القلبية المخترقة:

كثيراً ما تكون الأذيات القلبية المخترقة نتيجة لعنف جسدي تالي لجروح طعنات السكين والمرامي النارية. وقد تنجم جروح مشابهة عن انكسار أو تبدل موضع الشدفات العظمية للداخل بعد رض كليل على جدار الصدر. وقد تحدث الأذيات المحدثة علاجياً أثناء وضع أسلاك وقثاطر وريدية مركزية.

و في التمزقات الرضية، يعتبر البطين الأيمن هو الحجرة الأكثر إصابة، وذلك بسبب توضعه أمامياً في الصدر. وغالباً ما تترافق الحالة مع تقرح تاموري، وتكون الأعراض مرتبطة بحجم الجرح وطبيعة الأذية

التامورية المرافقة. إذا بقي التامور مفتوحاً، يسير الدم النازف بشكل حر إلى داخل المنصف وجوف الجنب، وتكون الأعراض مرتبطة بتدمي الصدر الناتج. وإذا كان فقدان الدم محدداً ضمن الكيس التاموري، يحدث السطام التاموري. وفي هذه الحالة، تتضمن المعالجة الإسعافية بزل تامور إسعافي يتلوه إغلاق جراحي للجرح. إن الجروح المخترقة الصغيرة التي تصيب البطينات والتي لا تترافق مع أذية قلبية كبيرة تتميز بنسب البقيا الأعلى. وتتضمن الاختلاطات المتأخرة كلاً من التهاب التامور المزمن واضطرابات النظم وتشكل أم دم، وفتحات بين البطينات.

## الجراحة القلبية:

### المجازة الشريانية الإكليلية:

بالرغم من فعالية المعالجة الطبية الحديثة في تدبير الداء الشرياني الإكليلي، إلا أن العديد من المرضى يمكن أن يحتاجون إلى إعادة توعية. وتشكل طعوم المجازة الشريانية الإكليلية coronary artery bupass grafting (CABG)وسائل فعالة في التقليل من أعراض الخناق الصدري أو إزالتها. كذلك، أشارت دراسات سابقة إلى أن الـ CABG يمكن أن يحسن البقيا ضمن زمر معينة من المرضى، تتضمن مرضى الخناق المعند على المعالجة الطبية، والمرضى المصابين بتضييق > 50٪ في الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر، ومرضى الداء الشرياني الإكليلي مع إصابة ثلاثية الأوعية شديدة مترافقة مع سوء وظيفة البطين الأيسر. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن مرضى الداء الشرياني الإكليلي مع إصابة ثنائية الأوعية مع وجود تضيق شديد > 75٪ في القسم القريب من الشريان النازل الأمامي الأيسر يمكن أن يستفيدوا من الـ CABG حتى لو كانت وظيفة البطين الأيسر طبيعية.

يتم إجراء جراحة المجازة الشريانية الإكليلية المعتادة عبر شق فتح قص ناصف مع تطبيق المجازة القلبية الرئوية وتبريد القلب لإيقافه. تبلغ نسبة الوفيات الجراحية أقل من 1٪ في المرضى المستقرين ذوي وظيفة بطين أيسر طبيعية. مع كون نسبة حدوث احتشاء عضلة قلبية في الفترة حول العمل الجراحي تتراوح بين 1-4٪. وتحدث زيادة في الحوادث الجانبية مرافقة لتقدم العمر وقصر القامة ووجود الداء السكري والخناق غير المستقر أو احتشاء عضلة قلبية حديث واضطراب وظيفة البطين الأيسر. وتبلغ نسبة البقيا الإجمالية لفترة 10 سنوات حوالي 80٪، مع حدوث الخناق الناكس أو المتطور في حوالي 50٪ من المرضى.

يعتمد النجاح طويل الأمد للجراحة على نمط الوصلة المستخدمة خلال الجراحة (طعوم من الوريد الصافن مقابل الشريان الثديي الباطن) وتطور الداء التصلبي العصيدي في الأوعية الأصلية وأوعية الطعم. يعتبر الشريان الثديي الباطن مقاوم بشكل خاص للداء التصلبي العصيدي ويملك معدل بقاء للطعم يقارب 90٪ لفترة 10سنوات. بالمقابل، تميل طعوم الوريد الصافن لأن تنغلق إما في الفترة القريبة بعد الجراحة (عادة تالية لعوامل تقنية) أو بعد أشهر أو سنوات من الجراحة تالية لفرط تنسج البطانة وتطور التصلب العصيدي. وبالتالي، تبقى 50٪ فقط من الطعوم الوريدية لفترة 7-10 سنوات بعد الـ CABG. كما تبين أن التقليل الهجومي من مستويات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بعد الـCABG بالإضافة إلى إعطاء الأسبرين يومياً يمكن أن يقلل من خطر حدوث انسداد الطعم الوريدي. يمكن تدبير معظم حالات الخناق الناكس لحسن الحظ بنجاح بواسطة المعالجة الدوائية، كما لاحظنا في الفصل 9. وفي بعض الحالات، يمكن لعملية إعادة التوعية عبر الجلد على وعاء أصلي أو على الطعم أن تؤمن زوالاً للأعراض. ويبقى إعادة الـ CABG خياراً مطروحاً لدى المرضى ذوي الأعراض المعندة التي لا تعنو لعملية إعادة التوعية عبر الجلد، لكن في هذه الحالة، تكون مترافقة مع زيادة نسبة الوفيات في الفترة حوالي الجراحة وتناقص القدرة على السيطرة المرضية طويلة الأمد على الخناق.

### جراحة الشريان الإكليلي من نمط الغازية الصغرى:

تشكل الجراحة الشريانية الإكليلية المباشرة الغازية الصغرى minimally invasive (MIDCABG) خياراً يمكن اللجوء إليه في مرضى انتقائيين عبر فتح صدر محدود، بحيث تريح المريض من الإمراضية في الفترة حوالي الجراحة المرافقة لفتح القص الناصف. وتسمح المقاربة الأكثر شيوعاً، التي تجرى عبر فتح صدر صغير أمامي أيسر، باستئصال الشريان الثديي الباطن الأيسر تحت الرؤية المباشرة، وبالتالي تعتبر هذه التقنية أكثر تفضيلاً لمرضى الإصابة القريبة في الأوعية الإكليلية الأمامية. ويمكن إجراء مجازات للشرايين الإكليلية الأخرى عبر مقاربات فتح صدر مختلفة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إجراء الـ MIDCABG بالمشاركة مع تقنيات عبر الجلد للسماح بإعادة توعية كاملة لدى المرضى ذوي الآفة متعددة الأوعية. وبالرغم من أن الخبرة السريرية الباكرة بهذه العملية قد أصبحت ممتازة، إلا أنه لا توجد حتى الآن نتائج تجارب عشوائية تقارن النتائج طويلة الأمد لمدى وساعة الطعم أو النتائج السريرية بين هذه التقنية والـ CABG التقليدية.

هنالك بديل MIDCABGيتم فيها إجراء جراحة مجازة إكليلية عبر شق فتح قص ناصف لكن دون استخدم المجازة القلبية الرئوية (OPCABG)، بحيث تجرى الجراحة على قلب نابض. تتضمن ميزات الـ OPCABG التي تميزها عن الجراحة الإكليلية الغازية الصغرى بأنه يمكن إجراء إعادة توعية كاملة واستخدام كلا الشريانين الثديين الباطنين. وبسبب عدم استخدام المجازة القلبية الرئوية، يمكن تجنب الاختلاطات العصبية والكلوية التي ترافق الإرواء الاصطناعي. وتشمل السيئة الأساسية لهذه العملية أن شق فتح الصدر الناصف مع خطورته العالية ما يزال مطلوباً. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي تطبيق الأدوات على الشرايين الإكليلية مع كون القلب نابضاً إلى حدوث نقص تروية عابر وأذية على الشريان الإكليلي. ورغم أن الخبرة السريرية الباكرة لهذه الـ OPCABG تبدو واعدة، إلا أن النتائج طويلة الأمد لهذه التقنية مقارنة مع CABG التقليدية ما تزال غير معروفة.

### الجراحة الدسامية:

يعتمد الإصلاح الجراحي أو استبدال دسام مريض على عدة عوامل، تتضمن نمط وشدة الآفة الدسامية ووجود الأعراض والحالة الوظيفية للبطين الأيسر، وفي بعض الحالات الأيمن (راجع الفصل 8). ولدى معظم البالغين، يتم استبدال الدسام المريض عادة ببديل صنعي. إلا أن بعض أشكال الآفة الدسامية (مثل انسدال الدسام التاجي أو التضيق التاجي دون تكلس واضح في الدسام أو الحبال الوترية) يمكن أن تعنو للإصلاح. وبسبب كون الدسامات القلبية الصنعية تترافق مع عدد

من الاختلاطات (التي تتضمن الخثار والتهاب الشغاف وانحلال الدم)، لذلك يتم اتخاذ قرار المضي في الجراحة الدسامية فقط عندما تتم موازنة خطورة عملية تبديل الدسام مع الفوائد الفعالة لزوال الأعراض و/أو تحسين البقيا.

يتم إجراء الجراحة الدسامية بأسلوب مشابه لجراحة المجازة الشريانية الإكليلية، مع كون أغلب الحالات تتطلب فتح قص ناصف ومجازة قلبية رئوية وإيقاف القلب. وقد يكون بالإمكان إجراء جراحة غازية صغرى عبر شق فتح صدر أو فتح قص معدل لدى مرضى انتقائيين مصابين بآفة دسامية معزولة أبهرية أو تاجية. وتتراوح نسبة الوفيات الجراحية في جميع التقنيات بين 1-8 ٪ لدى معظم المرضى ذوي الوظيفة الطبيعية في البطين الأيسر والسعة الجهدية الجيدة. وتزداد خطورة الجراحة مع تقدم العمر وتناقص الجزء المقذوف للبطين الأيسر ووجود آفة شريانية إكليلية شديدة واستبدال عدة دسامات. ويظهر المرضى العرضيين عادة تحسناً سريرياً واضحاً بعد الجراحة الدسامية، إلا أن نتائج البقيا على المدى الطويل تعتمد بشكل كبير على الحالة الوظيفية للمريض قبل العمل الجراحي.

## زراعة القلب:

لقد أصبحت زراعة القلب cardiac transplantation خلال العقدين الماضيين المعالجة المنقذة للحياة المفضلة للمرضى المصابين بمراحل انتهائية من قصور القلب الاحتقاني. ومع التقدم في التقنيات الجراحية والمعالجة المثبطة للمناعة، أصبحت معدلات البقيا لسنة واحدة ولـ 5 سنوات تقريباً حوالي 85٪ و75٪، بالترتيب. وهي أعلى بكثير من معدل البقيا لسنة واحدة لمرضى قصور القلب المتقدم، والذي يبلغ أقل من 50٪. ولسوء الحظ، يموت العديد من المرضى المناسبين لزراعة القلب قبل إجراء الجراحة، وذلك نتيجة لمحدودية عدد القلوب الممكن إعطاؤها سنوياً.

تتضمن الاستطبابات الرئيسية لزرع القلب كلاً من إطالة البقيا وتحسين نوعية الحياة. وقد يكون من الصعب تحديد من هم المرضى المناسبين لزراعة القلب بسبب أن العديد من المرضى يمكن أن يظهرون تحسناً هيموديناميكياً وسريرياً مع تكثيف المعالجة الطبية. وبشكل عام، تعتبر السعة الوظيفية (التي يتم تحديدها باختبار الجهد مع قياس الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين عند قمة الجهد) المشعر الأفضل في اختيار المرضى المناسبين لزراعة القلب. حيث أن أولئك المرضى ذوي السعة الوظيفية المنخفضة بشدة (استهلاك الأكسجين القمي أقل من 10-12 مل/د/كغ، مع كون الحد الأدنى للطبيعي 20 مل/د/كغ) يمكن أن يختبروا فائدة للبقيا من عملية الزرع. وتتضمن معايير الاستبعاد كلاً من فرط التوتر الرئوي غير العكوس، والخباثة والانتان الحاد والداء السكري مع أذية أعضاء انتهائية، وآفة كلوية أو كبدية متقدمة. وبالرغم من أن تقدم العمر يترافق مع ارتفاع معدل الوفيات خلال السنة الأولى بعد الجراحة، إلا أن الحد العمري في زراعة القلب لم يعد يعتبر في معظم المراكز.

يتم إجراء العمل الجراحي عبر شق فتح قص ناصف. يتم ترك الجدران الخلفية للأذينة اليمنى واليسرى مع اتصالاتها الوريدية في مكانها وتستخدم في الخياطة مع قلب المعطي. تتم مفاغرة الأبهر والشريان الرئوي مباشرة مع الأوعية الكبيرة المماثلة في قلب المستقبل.

تبدأ المعالجة الكابحة للمناعة فوراً بعد الجراحة وتستمر خلال كامل حياة المريض. وبالرغم من توافر عناصر مثبطة للمناعة حديثة حالياً، إلا أن معظم الخطط ما تزال تتضمن تشاركاً بين السيكلوسبورين والآزاتيوبورين والبريدنيزون. وتتضمن الاختلاطات المتكررة التي تحدث خلال السنة الأولى كلاً من الانتان ورفض القلب. كذلك، تشكل حالات فرط شحوم الدم وارتفاع الضغط مشاكل طبية شائعة تحتاج إلى معالجة.

إن الاختلاط طويل الأمد الأساسي هو تطور اعتلال وعائي vasculopathy إكليلي في القلب المزروع. وبالمقارنة مع التصلب العصيدي الشرياني الإكليلي الذي يميل لأن يكون آفة بؤرية تصيب بشكل رئيسي الأوعية القريبة، يتميز هذا الاعتلال الوعائي بكونه تكاثراً للطبقة البطانية العضلية منتشر يصيب بشكل رئيسي الأقسام المتوسطة والبعيدة من الشرايين الإكليلية. وبالرغم من أن سببية هذا الداء ما تزال غير واضحة بشكل كامل، يمكن اعتبار هذا الاعتلال الوعائي الإكليلي تالياً لاستجابة متواسطةمناعياً موجهة مباشرة ضد أوعية المعطي. وقد تكون مراقبةهذا الداء أمراً صعباً بسبب أن الخناق لا يتحرض في القلب المزال تعصيبه ويملك اختبار الجهد القلبي المعتاد حساسية منخفضة لكشف هذا الداء. يتم إجراء تصوير الأوعية الإكليلية بعد الزرع ومن ثم كل سنة لمراقبة حدوث تضييق شرياني إكليلي هام. ولسوء الحظ، تؤدي الطبيعة المنتشرة لهذا الاعتلال الوعائي إلى كون تصوير الأوعية الإكليلية أقل دقة في كشف هذا الداء. ويشكل التصوير بالأمواج فوق الصوتية داخل الإكليلي تقنية حديثة تسمح بقياس الطبقة الداخلية وحجم لمعة الشريان الإكليلي. ويبدو أنها أكثر حساسية من تصوير الأوعية الإكليلية في كشف هذا الاختلاط. وتعتبر الخيارات العلاجية محدودة، إلا أن التدبير الهجومي لفرط كولسترول الدم واستخدام حاصرات أقنية الكالسيوم (خاصة الديلتيازيم) يترافق كما يبدو مع تباطؤ تطور الآفة ومعدل بقيا أعلى. يتم ترك خيار إعادة الزرع للمرضى ذوي الإصابة الشريانية الإكليلية ثلاثية الأوعية الشديدة مع تناقص وظيفة البطين الأيسر وظهور أعراض قصور القلب الاحتقاني.

## الجراحة غير القلبية لدى مريض قلبي:

يمكن للجراحة غير القلبية لدى مرضى معروفين بإصابتهم بآفة قلبية وعائية أن تترافق مع زيادة نسبة خطورة الوفيات أو الاختلاطات القلبية، مثل احتشاء العضلة القلبية، وقصور القلب الاحتقاني، واضطراباتالنظم. ومن أجل تحديد خطورة مريض معين خلال إجراء عمل جراحي، يجب أن يكون الطبيب المستشار على دراية بشدة ونمط الآفة القلبية لدى المريض، وعوامل الخطورة المرافقة الموجودة لديه، ونمط ومدى إسعافية الجراحة المزمع إجراؤها. وبشكل عام، يعتبر التقييم قبل الجراحة وتدبير المرضى القلبيين مشابهاً لما هو عليه الأمر عند عدم وجود جراحة، مع إجراء اختبارات إضافية جارحة وغير جارحة توجه نحو مرضى الخطورة العالية والتي يمكن أن تؤدي نتائجها إلى التأثير على المعالجة أو النتيجة.

يتم عادة تقييم خطورة مريض ما قبل الجراحة بواسطة تقييم سريري دقيق، يتضمن القصة والفحص السريري ومراجعة تخطيط القلب الكهربائي. ويتضمن المرضى ذوي الخطورة الأعلى لحدوث حادث قلبي لديهم في الفترة حوالي الجراحة أولئك المصابين

**الجدول 12-3: المشعرات السريرية لزيادة الخطورة القلبية الوعائية في الفترة حوالي الجراحة (احتشاء العضلة القلبية، قصور القلب الاحتقاني، الوفاة)**

**كبرى:**
متلازمات إكليلية غير مستقرة
احتشاء عضلة قلبية حديث ( > أسبوع و< شهر)
خناق شديد أو غير مستقر (الصنف III أو IV حسب الجمعية القلبية الوعائية الكندية)
قصور قلب غير معاوض
اضطرابات نظم هامة:
حصار أذيني بطيني عالي الدرجة
اضطرابات نظم بطينية عرضية
اضطرابات نظم فوق بطينية مع استجابة بطينية غير مسيطر عليها
آفة دسامية شديدة

**متوسطة:**
خناق معتدل (الصنف I أو II حسب الجمعية القلبية الوعائية الكندية)
احتشاء عضلة قلبية سابق
قصور قلب احتقاني سابق أو معاوض
داء سكري

**صغرى:**
عمر متقدم
تخطيط قلب كهربائي غير طبيعي (ضخامة بطين أيسر، حصار فرع حزمة أيسر)
نظم آخر غير جيبي
انخفاض السعة الوظيفية ( عدم القدرة على صعود درج طابق واحد مع كيس من البقالة)
قصة صدمة سابقة
فرط توتر شرياني جهازي غير مسيطر عليه

باحتشاء عضلة قلبية حديث (يعرف بأنه > 7 أيام لكنه أقل أو يساوي شهر)، أو خناق شديد أو غير مستقر، أو قصور قلب احتقاني غير معاوض، أو اضطراب نظم قلبي مميز، أو آفة دسامية شديدة (الجدول 12-3). وتشمل مشعرات الخطورة المعتدلة أو المتوسطة كلاً من قصة خناق مستقر، قصور قلب معاوض، احتشاء عضلة قلبية سابق، داء سكري. كما أن كلاً من التقدم بالسن واضطراب تخطيط القلب الكهربائي وانخفاض السعة الوظيفية وارتفاع الضغط الشرياني الجهازي غير المسيطر عليه تترافق مع داء قلبي وعائي لكنها لا تعتبر مشعرات مستقلة لحدوث حادث قلبي في الفترة حوالي العمل الجراحي.

تعتبر الخطورة المرتبطة بنمط العمل الجراحي أعلى لدى المرضى الخاضعين لعمليات جراحية إسعافية كبرى، خاصة عند إجرائها لدى المسنين (الجدول 12-4). كذلك تعتبر الاختلاطات القلبية شائعة أيضاً بعد الجراحة الوعائية، بالنظر إلى كون انتشار الداء الشرياني الإكليلي المستبطن يكون أعلى لدى هذا التعداد من المرضى. بالإضافة إلى ذلك، إن أية جراحة تترافق مع تحويل حجوم كبيرة أو فقدان دم يمكن أن تؤدي إلى زيادة الحاجيات على قلب بالأصل مريض. وتشكل جراحة الساد cataract والتنظير الهضمي العمليات المترافقة مع أخفض معدل خطورة لدى المريض القلبي.

حالما يصبح التقييم السريري كاملاً ونمط الجراحة معروفاً، يمكن تحديد الحاجة إلى إجراء المزيد من الاختبارات. إذا كان من المزمع

**الجدول 12-4: تصنيف عوامل الخطورة في العمليات الجراحية غير القلبية**

**عالية (خطورة قلبية موثقة > 5 %):**
عمليات جراحية إسعافية كبرى، خاصة لدى المسنين.
جراحة وعائية رئيسية، إصلاح أم دم أبهرية
جراحة وعائية محيطية
عمليات طويلة الأمد تترافق مع تحويل حجم كبير من السوائل و/أو فقدان دم.

**متوسطة (خطورة قلبية موثقة < 5 %)**
استئصال بطانة شريان سباتي
الرأس والعنق
داخل البريتوان وداخل الصدر
عظمية
موثة

**منخفضة (خطورة قلبية موثقة < 1 %)**
عمليات تنظير هضمي
استخراج الساد
خزعة ثدي

إجراء جراحة إسعافية، يتم بذل القليل من الجهد في مجال التقييم القلبي، وتوجه النصائح نحو التدبير الطبي والبقيا في الفترة حوالي الجراحة. أما إذا كانت الجراحة غير عاجلة، يمكن إجراء المزيد من التقييم بالاعتماد على التحديد السريري لخطورة ونمط الجراحة. إن المرضى ذوي عوامل الخطورة الرئيسية لحدوث الاختلاطات القلبية يجب تأجيل الجراحة لديهم حتى يتم معالجة الحالة القلبية لديهم وتحقيق استقرارها. كما أن المرضى ذوي المشعرات المعتدلة للخطورة القلبية المزمع خضوعهم لجراحة عالية الخطورة يجب أن يخضعوا إلى اختبارات غير جارحة، مثل اختبار الجهد الرياضي أو الدوائي أو تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية. وتساعد نتيجة هذه الاختبارات في تحديد التدبير التالي، مثل القثطرة القلبية أو تكثيف المعالجة الدوائية. أما المرضى الخاضعين لجراحة منخفضة أو متوسطة الخطورة، خاصة ذوي السعة الجهدية الجيدة، فيمكن المضي قدماً بإجراء الجراحة لديهم مع المقدار المناسب من التدبير الدوائي والمراقبة بعد الجراحة. تعتبر الجراحة غير القلبية آمنة بشكل عام للمرضى ذوي عوامل الخطورة الصغرى أو بدون أية عوامل خطورة سريرية للاختلاطات القلبية، إلا أن بعض المرضى ذوي السعة الوظيفية السيئة والمزمع خضوعهم لعمليات عالية الخطورة يمكن أن يستفيدوا من المزيد من التقييم القلبي.

## مقاربات مرتبطة بالآفة:

### الداء الشرياني الإكليلي واحتشاء العضلة القلبية:

تحدث حوالي 70 % من حالات احتشاء العضلة القلبية بعد الجراحة خلال الأيام الستة الأولى، مع كون قمة الحدوث خلال 42-72 ساعة. وقد تبين أن نسبة الوفيات المرافقة للجراحة غير القلبية ترتفع إلى حوالي 30-40 %، خاصة إذا ترافقت الحالة مع قصور قلب احتقاني أو اضطراب نظم مميز. كما أن الأنماط المختلفة للشدة التي ترافق

الجراحة يمكن أن تثير حدوث نقص التروية. إن التسرع القلبي الفيزيولوجي وارتفاع الضغط التالية للتحويلات الحجمية وفقر الدم والانتان وشدة اندمال الجروح، كل ذلك يزيد حاجة العضلية القلبية للأكسجين ويمكن أن يحرض نقص التروية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي ازدياد فعالية الصفيحات في الفترة بعيد العمل الجراحي إلى زيادة خطورة الخثار الإكليلي والاحتشاء التالي لذلك.

بالرغم من نسبة الوفيات العالية التي ترافق احتشاء العضلة القلبية في الفترة حوالي العمل الجراحي، إلا أن هنالك قليل من الدراسات قمت بدراسة تأثيرات المعالجة المضادة لنقص التروية على منع حدوث هذا الاختلاط. وقد أشارت بعض التجارب العشوائية غير المسيطرة الصغيرة إلى أن حاصرات بيتا يمكن أن تنقص من حدوث نقص التروية في الفترة حوالي العمل الجراحة. كما تبين في وقت لاحق أن استخدام الأتينولول قبل وبعد الجراحة يترافق مع انخفاض معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت القلبي، خاصة خلال الأشهر 6-12 الأولى بعد الجراحة. وبالرغم من أن هذه المعلومات ما تزال محدودة، لكن يجب اللجوء إلى استخدام حاصرات بيتا في الفترة حوالي العمل الجراحي لدى جميع المرضى المشكوك أو المعروفين بإصابتهم بآفة شريانية إكليلية ما لم يكن هنالك مضاد استطباب نوعي لاستخدامها. إن الدراسات المتوافرة حول فائدة استخدام حاصرات أقنية الكالسيوم والنترات محدودة بشكل أكثر، إلا أن هذه المقاربة يمكن أن تكون مناسبة لمعالجة الداء الإكليلي العرضي لدى أشخاص غير مرشحين لعمليات إعادة التوعية. ويجب ترك تصوير الأوعية الإكليلية وإعادة التوعية للمرضى الذين تؤدي هذه المعالجة لديهم إلى تحسن واضح في الأعراض أو في البقيا على المدى الطويل. وفي حالات نادرة، قد تستطب إعادة التوعية للمرضى ذوي الخطورة العالية المزمع خضوعهم لجراحة كبرى غير قلبية.

يجب على جميع المرضى المشكوك أو المعروفين بإصابتهم بآفة قلبية أن يخضعوا إلى مراقبة روتينية بتخطيط القلب الكهربائي في الأيام الأربع الأولى التي تلي الجراحة من أجل مراقبة نقص التروية. وعندما يكون تخطيط القلب الكهربائي غير مميز، يمكن أن يفيد قياس مستويات التروبونين في توثيق حدوث حادث نقص تروية. إن معالجة احتشاء العضلة القلبية الحادث في هذا السياق تعتبر مشابهة لمعالجة المريض غير الجراحي (راجع الفصل 9)، إلا أن استخدام مضادات التخثر وحالات الخثرة يعتبر مضاد استطباب في الفترة الفورية بعد الجراحة. كما يجب توجيه اهتمام خاص نحو تصحيح الشذوذات التي يمكن أن تثير المزيد من نقص التروية (مثل نقص الأكسجة، فقر الدم).

### قصور القلب الاحتقاني:

لقد أظهرت العديد من الدراسات أن قصور القلب غير المعاوض يترافق مع ازدياد نسبة حدوث الاختلاطات القلبية في الفترة حوالي العمل الجراحي. ويجب تأجيل الجراحة لدى هؤلاء المرضى حتى بدء المعالجة المناسبة واستقرار الأعراض. وإذا كانت الجراحة المزمع إجراؤها تترافق مع فقدان الدم بغزارة أو تحويلات سائلة شديدة، قد تفيد قثطرة الشريان الرئوي في تدبير المريض.

خلال الفترة بعد العمل الجراحي، غالباً ما يحدث قصور القلب الاحتقاني بشكل أكثر شيوعاً خلال الساعات الـ 24-48 الأولى عندما تتحرك السوائل المعطاة أثناء الجراحة من المسافة خارج الوعائية. إلا أن قصور القلب الاحتقاني يمكن أن ينتج أيضاً عن نقص تروية عضلية قلبية واضطرابات نظم حديثة. تتضمن المعالجة البدئية تمييز ومعالجة السبب المستبطن. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي المدرات الوريدية إلى تأمين زوال سريع للاحتقان الرئوي. وإذا اختلط القصور القلبي بهبوط ضغط أو انخفاض النتاج القلبي، يمكن أن يفيد إدخال قثطرة في الشريان الرئوي في توجيه المزيد من المعالجة (راجع الفصل 6).

### الآفة القلبية الدسامية:

يترافق التضييق الأبهري والتاجي مع أعلى نسبة خطورة للاختلاطات بعد جراحة غير قلبية. ويجب أن يخضع المرضى المصابين بتضييق أبهري عرضي شديد إلى عملية تبديل دسام قبل إجراء أية جراحة غير قلبية. أما المرضى المصابين بتضييق تاجي خفيف أو معتدل، فيجب توجيه المزيد من الاهتمام نحو السيطرة على الحالة الحجمية ومعدل القلب من أجل تحقيق امتلاء بطين أيسر مثالي وتجنب الاحتقان الرئوي. في حين أن المرضى المصابين بتضييق تاجي شديد يجب إخضاعهم إلى عملية تصنيع دسام عبر الجلد أو استبدال دسام تاجي قبل إجراء جراحة عالية الخطورة. كما ينصح لدى المرضى المصابين بآفة دسامية أو لديهم دسامات قلبية صنعية باعتماد الوقاية بالصادات عند الضرورة.

### اضطرابات النظم وشذوذات النقل:

يمتلك المرضى المصابين بشذوذات نقل عرضية عالية الدرجة (مثل الحصار الأذيني البطيني AV من الدرجة الثالثة) نسبة خطورة عالية لحدوث الاختلاطات القلبية في الفترة حوالي العمل الجراحي، ويجب استخدام ناظم خطى مؤقت لديهم قبل الجراحة. في حين أن مرضى الحصار AV من الدرجة الأولى والحصار AV لموبيتز I ومرضى الحصار ثنائي الحزيمة ( حصار فرع الحزمة الأيمن والحزيمة الأمامية اليسرى) لا يحتاجون إلى وضع ناظم خطى وقائي.

تعتبر اضطرابات النظم الأذينية (مثل الرجفان الأذيني) شائعة الحدوث بعد الجراحة ولا تترافق عادة مع اختلاطات مهمة إذا كان هنالك سيطرة جيدة على المعدل البطيني. كذلك تعتبر الضربات البطينية الباكرة وتسرع القلب البطيني غير الثابت شائعة الحدوث بعد الجراحة غير القلبية ولا تحتاج إلى معالجة نوعية ما لم تترافق مع نقص تروية قلبية أو قصور قلبي. وفي معظم الحالات، تؤدي معالجة السبب المستبطن (نقص الأكسجة، الشذوذات الاستقلابية، نقص التروية، فرط الحمل الحجمي) إلى تحسن واضح أو زوال اضطرابات النظم دون الحاجة إلى معالجة مضادة لاضطراب النظم نوعية.

## الآفة القلبية أثناء الحمل:

يترافق الحمل مع تبدلات درامية في الجهاز القلبي الوعائي يمكن أن تؤدي إلى شدة هيموديناميكية لدى المريضة المصابة بآفة قلبية مستبطنة. وخلال الحمل الطبيعي، يزداد حجم البلاسما بمعدل 50 ٪، ويبدأ في الثلث الأول للحمل ليصل إلى الذروة بين الأسبوع 20 والأسبوع 24 من الحمل. يترافق هذا التبدل مع زيادة في حجم الضربة. ومعدل

القلب، وبالتالي النتاج القلبي. بالإضافة إلى ذلك، يحدث هبوط متزامن في المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني الوسطي كنتيجة لتأثيرات الهرمونات الحملية على الجهاز الوعائي وإنشاء دوران منخفض المقاومة في المشيمة والرحم الحامل. أثناء الولادة، تؤدي التقلصات الرحمية إلى زيادة عابرة تبلغ حوالي 500 مل من الدم ضمن الدوران المركزي، مما يؤدي إلى المزيد من الزيادة في حجم الضربة والنتاج القلبي. بعد الولادة، يزداد الحجم داخل الأوعية كما يحدث المزيد من الزيادة في النتاج القلبي بسبب زوال ضغط الرحم الحامل على الوريد الأجوف السفلي وتحريك المزيد من السائل خارج الخلايا. إن الأعراض والعلامات التي يمكن أن تحاكي آفة قلبية كثيراً ما ترافق هذه التبدلات الهيموديناميكية وتتضمن التعب وتناقص تحمل الجهد ووذمة الطرفين السفليين وتمدد أوردة العنق وخبب S3 ونفخات انقباضية جديدة. وقد يكون من الصعب تمييز الأعراض التي تنجم عن آفة قلبية عن الأعراض التي تنجم عن الحمل. وضمن هذه الظروف، يمكن لتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أن يشكل اختباراً آمناً وغير جارح ومفيد في تقييم البنية والوظيفة القلبية لدى المريضة الحامل.

يمكن للعديد من النسوة المعروفات بإصابتهن بآفة قلبية أن يكملن الحمل والولادة دون حدوث أذية تذكر على الأم أو الجنين. لكن، هنالك حالات قلبية معنية (تتضمن فرط التوتر الرئوي غير العكوس، واعتلال العضلة القلبية المترافق مع قصور قلب شديد. ومتلازمة مارفان مع توسع جذر الأبهر) تترافق مع خطورة عالية لحدوث اختلاطات قلبية وعائية والموت. وضمن هذه الظروف، يجب أن يتم نصح أولئك المريضات بتجنب إنجاب الأطفال. وإذا حدث الحمل، ينصح وبشدة بإجراء الإجهاض العلاجي في الثلث الأول من الحمل.

## حالات قلبية معينة:

### التضيق التاجي:

كثيراً ما يحدث التضيق التاجي التالي لآفة قلبية رثوية لدى النسوة الصغيرات بعمر الإنجاب. وتؤدي الزيادة الفيزيولوجية في معدل القلب والنتاج القلبي الحادثة أثناء الحمل إلى زيادة واضحة في الممال عبر الدسام التاجي وزيادة في الضغط الوريدي الرئوي والضغط في الأذينة اليسرى. وقد يتطور قصور القلب الاحتقاني مع تطور الحمل خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل أو قد يحدث بشكل أكثر حدة مع بدء الرجفان الأذيني. يعتمد تدبير المريضة المصابة بالتضيق التاجي على السعة الوظيفية لديها أثناء الحمل ومدى شدة الانسداد الدسامي. وبشكل عام، يجب على المريضات المصابات بتضييق تاجي عرضي شديد أن يخضعن لتصحيح جراحي أو عبر الجلد للدسام قبل حدوث الحمل. في حين أن المريضات ذوات الحد الأدنى من الأعراض (الصنف I أو II حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك) يمكن أن يتحملن الحمل والولادة المهبلية بشكل جيد حتى بوجود تضيق معتدل أو شديد. وتتضمن المعالجة هنا تقييد الوارد من الملح والمعالجة بالمدرات والمعالجة الهجومية للانتانات الرئوية. كما أن المريضات اللواتي يصبن برجفان أذيني مع استجابة بطينية سريعة يجب أن يتم علاجهن بالعناصر الحاصرة للعقدة AV والتحويل القلبي إن أمكن. ويجب توجيه المريضات اللواتي يصبن بقصور قلب معند خلال الحمل نحو تصنيع الدسام التاجي بالبالون، لأن فك التحام الوريقات أو استبدال الدسام جراحياً يمكن أن يترافق مع موت الجنين.

### التضيق الأبهري:

عادة ما يكون التضيق الأبهري عند امرأة حامل ذو منشأ خلقي. وقد يتطور لدى المريضات المصابات بانسداد مخرج مميز خناق صدر أو قصور قلب في القسم الأخير من الحمل مع زيادة النتاج القلبي. وتتضمن المعالجة الداعمة الراحة في السرير ومنع حالات هبوط الحجم. وإذا فشلت هذه الطرق في السيطرة على الأعراض ولم يكن الجنين قرب تمام الحمل، يمكن اللجوء إلى تصنيع الدسام بالبالون أو إجراء جراحة دسامية أبهرية من أجل إنقاص نسبة خطورة وفاة الأم.

### متلازمة مارفان:

تتميز النسوة الحوامل المصابات بمتلازمة مارفان بارتفاع نسبة خطورة حدوث التسلخ الأبهري والتمزق، خاصة خلال الثلث الأخير للحمل وفي الشهر الأول بعد الولادة. وتملك المريضات ذوات قطر لجذر الأبهر أكبر من 40 مم نسبة الخطورة الأعلى لهذا الاختلاط ويجب إخضاعهن بالتأكيد للإجهاض العلاجي خلال الثلث الأول من الحمل. أما المريضات ذوات قطر جذر الأبهر الأقل من 40 مم فيجب خضوعهن لدراسات متعاقبة بتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية من أجل مراقبة حجم جذر الأبهر خلال الحمل. وكذلك، يمكن أن يؤدي تقييد الفعالية الفيزيائية والمعالجة بحاصرات بيتا إلى المساعدة في منع حدوث المزيد من التوسع في جذر الأبهر.

### الآفة القلبية الولادية:

إن البقيا حتى عمر الإنجاب أمر شائع لدى المريضات المصابات بآفات خلقية مصححة. وتكون خطورة الحمل عند هؤلاء المريضات مرتبطة بمدى تمام التصحيح وبالسعة الوظيفية للأم. إن الفتحات بين الأذينيتن أو البطينين غير المختلطة وغير المترافقة مع أعراض أو مع فرط توتر رئوي يمكن تحملها بشكل جيد عادة خلال الحمل. في حين أن حالات التحويلات داخل القلبية المترافقة مع فرط توتر وعائي رئوي تترافق عادةمع نسبة وفيات مرتفعة للأمهات خلال الحمل، كنتيجة لزيادة كمية التحويلة أيمن-أيسر وزيادة سوء عدم إشباع الأكسجين في الدم. ويكون الحمل عند هؤلاء المريضات مضاد استطباب. وعند حدوثه، ينصح باللجوء إلى الإجهاض العلاجي في الثلث الأول للحمل. يجب على المريضات المصابات برباعي فالوت غير مصحح أن يخضعن إلى تصحيح مميز أو تلطيفي قبل الحمل من أجل تحسين نتاج الحمل الوالدي والجنيني. وتبقى النسوة المصابات بانسداد مخرج البطين الأيسر المتبقي ذوات خطورة عالية للإصابة بقصور البطين الأيسر خلال الحمل.

### الدسامات القلبية الصنعية:

يمكن لغالبية المريضات ذوات الدسام الصنعي طبيعي الوظيفة أن يتحملن الحمل دون اختلاطات. لكن عند المريضات ذوات الدسام الميكانيكي، يجب الانتباه بشكل كبير إلى اختيار نوع وجرعة المعالجة المضادة للتخثر المستخدمة وذلك من أجل تجنب الاختلاطات الصمية الخثارية لدى الأم والتأثيرات المشوهة للوارفارين الفعالة خلال الأشهر العديدة الأولى من تطور الأعضاء الجنينية الحرجة. ويمكن الاستمرار بهذه المعالجة طول فترة الحمل، أو يمكن إعادة استخدام الوارفارين في أواخر الثلث الثاني من الحمل أو خلال الثلث الثالث. وبالرغم من

أن المعالجة بالهيبارين تنقص من خطورة التشوهات الجنينية المرافقة لاستخدام الوارفارين، إلا أنها تترافق هي نفسها مع نسبة أعلى لحدوث اختلاطات النزف الوالدي. ويمكن للهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أن يشكل بديلاً ناسباً، لكن حتى الآن لا توجد معلومات واضحة تدعم هذه التوصيات. وأثناء الولادة، يجب إيقاف المعالجة المضادة للتخثر من أجل تجنب الاختلاطات النزفية. ولا ينصح عادة باتباع الوقاية بالصادات أثناء الولادة بشكل عام.

## آفات قلبية تنشأ أثناء الحمل:

يمكن للآفة القلبية الوعائية أن تتطور أثناء الحمل وقد تشكل خطورة هامة للأم و/أو الجنين. ولا يعتبر ارتفاع الضغط مشكلة نادرة خلال الحمل، ويعرف بأنه ارتفاع مستمر في الضغط الدموي بمقدار 15/30 ملمز أو بقيمة مطلقة للضغط الدموي تتجاوز 90/140 ملمز. وتتضمن الأشكال الرئيسية الثلاث لارتفاع الضغط التي يمكن أن تتطور خلال الحمل كلاً من ارتفاع الضغط المزمن وارتفاع الضغط الحملي gestational hypertension وانسمام الدم toxemia. يشكل انسمام الدم شكلاً من ارتفاع الضغط يتطور خلال النصف الثاني من الحمل ويترافق مع بيلة بروتينية ووذمة، وفي الحالات الشديدة تحدث الاختلاجات. يتم تدبير هذه المشكلة بشكل رئيسي من قبل طبيب التوليد ولم تتم مناقشتها هنا. يشكل ارتفاع الضغط الحملي ارتفاعاً في الضغط الدموي يحدث بشكل متأخر من الحمل، أو خلال الولادة، أو في الأيام القليلة التالية للولادة. لا تترافق هذه الحدثية المرضية مع بيلة بروتينية أو وذمة وتزول خلال أسبوعين بعد الولادة. يفترض بوجود ارتفاع ضغط مزمن عند كشف ارتفاع في الضغط الدموي قبل الأسبوع العشرون من الحمل. وبغض النظر عن الأسباب، ترتبط نسبة الوفيات الجنينية مع شدة ارتفاع الضغط وتبدأ هذه النسبة بالارتفاع عندما يتجاوز الضغط الانبساطي مقدار 75 ملمز خلال الثلث الثاني من الحمل ومقدار 85 ملمز خلال الثلث الثالث منه. وتتضمن المعالجة البدئية هنا إنقاص الفعالية الجهدية وتقييد الوارد من الملح. وإذا بقي الضغط أعلى من 90/150 ملمز، يجب البدء بإعطاء الأدوية الخافضة للضغط. وتتضمن الأدوية التي يمكن استخدامها بأمان أثناء الحمل كلاً من الهيدرالازين وألفا-ميتيل دوبا والكلونيدين وحاصرات بيتا واللابيتالول. ويجب استخدام المدرات بحذر لأنها تؤدي إلى زيادة خطورة نقص الإرواء المشيمي.

يشكل اعتلال العضلة القلبية حول الولادة peripartum cardiomyopathy (PCM) شكلاً من اعتلال العضلة القلبية التوسعي الذي يبدأ خلال الثلث الأخير للحمل أو خلال الأشهر الستة الأولى التي تلي الولادة لدى امرأة دون سوابق آفة قلبية أو سبب آخر لسوء الوظيفة القلبية. وما يزال معدل الحدوث الحقيقي للمرض غير معروف، لكن يعتقد أنه يصيب امرأة من أصل كل 3000-4000 حالة حمل. ورغم أن سبب الـ PCM ما يزال غير معروف، لكن يعتقد أن هنالك تواسطمناعي يتوسط الأذية العضلية القلبية. وتتظاهر النسوة عادة بأعراض وعلامات قصور القلب الاحتقاني. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية وسيلة مفيدة في تقييم حجم الحجرة ودرجة سوء الوظيفة البطينية. إن نتائج الـ PCM متغيرة، حيث تحدث الوفاة أو قصور القلب المتطور عند حوالي ثلث النسوة المصابات. ويعتبر الإنذار سيئاً بشكل خاص عند بدء حدوث الأعراض قبل الولادة. وبالرغم من هذه الخطورة، يمكن للنسوة أن يظهرن شفاءً تاماً للوظيفة البطينية، إلا أن النكس يكون شائعاً، وخاصة في الحمول التالية. إن المعالجة هنا مشابهة لقصور القلب الاحتقاني (راجع الفصل 6) وتتضمن عادة الموسعات الوعائية مثل الهيدرالازين والديجوكسين والمدرات. وقد ترافق استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في الحيوانات الحوامل مع زيادة نسبة الإطراح الجنيني ويجب تجنبها. ويجب إجراء تقييم قلبي شامل قبيل أية حمول تالية. وعندما تقرر امرأة ما السير في حمل آخر، يجب مراقبتها بشكل منتظم لكشف علامات انكسار المعاوضة القلبية.

إن حوالي 50 ٪ من حالات تسلخ الأبهر التي تحدث لدى النسوة أصغر من سن الأربعين تكون مرافقة للحمل. ورغم أن سبب حدوث التسلخ أثناء الحمل ما يزال غير معروف، لكن يفترض بأن التبدلات الهيمودينامية والهرمونية المرافقة للحمل يمكن أن تضعف من الجدار الأبهري. وتحدث النسبة الأعلى من التسلخ الأبهري خلال الثلث الثالث، إلا أنها يمكن أن تحدث في أي وقت خلال الحمل وفي الفترة الباكرة بعد الولادة. وتكون التظاهرات والإجراءات التشخيصية مشابهة لتلك المجراة في المرضى غير الحوامل (راجع الفصل 13). ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري وسيلة عالية الحساسية والنوعية لكشف التسلخ الأبهري وتملك ميزة عدم تعريض الجنين للأشعة المؤينة. ويتضمن التدبير هنا السيطرة المفرطة على ضغط الدم والمعالجة بحاصر بيتا من أجل إنقاص قوى قذف الدم. وتكون التوصيات حول التصحيح الجراحي مشابهة لتلك المطبقة في المرضى غير الحوامل وقد تمت مناقشتها في الفصل 13.

## الفصل 13

# الآفـــات الوعائيـــة وفـرط التوتـر الشـرياني

[illegible] تتشارك الآفات التي تصيب الجهاز الوعائي في الحدوث مع آفات [illegible] لذلك يمكن لأعراض الآفة الوعائية أن تكون المؤشر الأول لوجود حالة قلبية مستبطنة، ويمكن للآفة الوعائية أن تكون لا عرضية لدى مريض معروف بإصابته بداء قلبي. يمتد المرض الوعائي ضمن طيف يتراوح بين الآفات السليمة والآفات المهددة للحياة وقد يكون ذو تظاهرات حادة أو مزمنة. ونقوم في هذا الفصل بمراجعة آفات الجهاز الوعائي الجهازي التي تتضمن آفات الأبهر والآفات الوعائية المحيطية، وآفات الجهاز الوعائي الرئوي التي تتضمن ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي وداء الصمات الخثارية، والآفات الوعائية الكلوية وارتفاع التوتر الشرياني.

## الداء الوعائي الجهازي:

### الآفة الشريانية المحيطية:

يشكل التصلب العصيدي السببية الأكثر شيوعاً للآفة الوعائية المحيطية peripheral vascular disease (PVD) السادة المزمنة (الشكل 13-1). ومع تقدم العمر، تزداد نسبة حدوث الـ PVD بشكل درامي. ويقدّر أن حوالي 5٪ من التعداد السكاني الذين يتجاوزون الستين من العمر تظهر لديهم أعراض الـ PVD، وحوالي 5-10 ٪ آخرين يكونون مصابين بآفة غير عرضية. بالإضافة إلى ذلك، يمتلك حوالي نصف المرضى المصابين بآفة شريانية إكليلية CAD درجة ما من الـ PVD. وغالباً ما تصاب الأطراف السفلية، وعندما تكون عرضية تتظاهر بالعرج claudication. يشير العرج الحقيقي إلى حس تنميل أو تشنج في الطرف المصاب يكون مرتبطاً بالجهد، ويزول بالبقاء واقفاً، ويحدث على مسافة مشي ثابتة لا تتغير. ويجب تمييز هذا العرج الحقيقي عن العرج الكاذب، الذي ينجم عن تضيق قناة شوكية قطنية ويحدث شعور بعدم الارتياح في الطرفين السفليين أثناء الوقوف أو المشي ولا يزول بالوقوف ويحتاج زواله إلى تبديل الوضعية ( غالباً فرط بسط النخاع القطني). ومع تقدم PVD، قد تحدث الأعراض أثناء الراحة، وغالباً ما تصيب الإبهام، وتسوء غالباً في الليل. يمكن أن تتطور أيضاً قرحات نقص التروية في القدم، وغالباً ما تحدث في موضع أذية صغرى.

يشير فحص المريض المصاب بالـ PVD إلى وجود جلد أملس لامع عديم الشعر فوق الطرفين السفليين، انخفاض أو تأخر النبضان القاصي، وصوت حفيف مسموع فوق الشرايين المصابة. يكون تشخيص الـ PVD واضحاً عادة بالأعراض وموجودات الفحص السريري، إلا أن الاختبارات غير الجارحة( تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية الدوبلكس) يمكن أن تفيد في تحديد كمية امتداد الإصابة. في الأشخاص الطبيعيين، يكون الضغط الشرياني الانقباضي في الساقين أعلى قليلاً منه في الذراعين (المشعر الكاحلي- العضدي >1). في حين أن هذا المشعر ينخفض لدى مرضى الـ PVD (خاصة إذا تم قياسه قبل وبعد الجهد) وتشير سعة الانخفاض إلى شدة الـ PVD (الجدول 13-1). نادراً ما تكون هنالك حاجة لإجراء تصوير أوعية ظليل أو تصوير أوعية بالرنين المغناطيسي من أجل التشخيص، إلا أن تصوير الأوعية يمكن أن يكون مستطباً من أجل تمييز وتحديد التشريح الوعائي قبل العمل الجراحي.

تعتبر معالجة الـ PVD محافظة بالدرجة الأولى ما لم يكن هنالك نقص تروية على الراحة أو قرحات نقص تروية غير مندملة. ولدى مرضى العرج، يمكن لخطة المشي المنتظم أن تزيد من مسافة العرج بمعدل 100-400٪ خلال فترة عدة شهور. يؤدي الفينتوكسي فيلين (400 ملغ ثلاث مرات يومياً) إلى توسع وعائي، مع تناقص تراص الصفيحات، وتناقص لزوجة الدم وقد يحدث تحسناً في الأعراض. ويؤدي السيلوستازول (100 ملغ مرتين يومياً) إلى حدوث توسع وعائي مع تثبيط تراص الصفيحات وزيادة الحد الأقصى لمسافة المشي بمعدل 28-100٪. هنالك أدوية مشابهة تترافق مع زيادة نسبة الوفيات لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني، لذلك، يجب عدم إعطاء السيلوستازول لدى مرضى قصور القلب. إن إيقاف التدخين وإنقاص الوزن والسيطرة على عوامل الخطورة القلبية القابلة للتعديل وتجنب الأدوية المقبضة للأوعية، كل ذلك يشكل تداخلات هامة، كما أن الانتباه الدقيق إلى العناية بالقدم وتجنب أذيتها يمتلكون أهمية قصوى. وتتضمن استطبابات عمليات إعادة التوعية في الشرايين المصابة كلاً من الأعراض غير المحتملة أو المسببة للعجز، والألم عند الراحة، وتقرحات نقص التروية والتنخر. ويشكل تصنيع الوعاء عبر الجلد مع وضع ستنت تقنية مفيدة في معالجة الآفة في الشرايين الحرقفية لكنه يعتبر أقل فعالية في الآفات القاصية أكثر. كما أن إعادة التوعية الجراحية تعطي نتائج ممتازة في الآفات الدانية (الشريانية الحرقفية والفخذية) لكنها تعتبر أقل فعالية في الآفات القاصية أكثر. وعندما يتم استخدام طعم من الوريد الصافن من أجل عمليات إعادة التوعية تلك، يؤدي استخدام التيكلوبيدين (مثبط لتراص الصفيحات) بعد الجراحة إلى تحسين بقاء حيوية الطعم على المدى الطويل. ويحتاج المرضى الخاضعين لمثل هذه العمليات الجراحية إلى تقييم قلبي وعائي شامل، حيث أن الـ CAD كثيراً ما تترافق في الحدوث مع الـ PVD (50-60٪ من مرضى الـ PVD لديهم CAD مميز)، وتؤدي إلى نسبة أكثر ارتفاعاً لخطورة حدوث اختلاطات قلبية في الفترة حوالي العمل الجراحي.

يبلغ معدل البقيا الكلية لفترة 5 سنوات لدى مرضى العرج حوالي 30٪، في حين أن احتمال بتر الطرف يبلغ 5٪. وتزداد خطورة هذا



**الشكل 13-1**: تصوير أوعية للأبهر القاصي وتفرعه إلى الشريانين الحرقفيين الأصليين لدى مريض مصاب بعرج طرف سفلي أيسر. هنالك درجة معتدلة من التصلب العصيدي في الأبهر القاصي قبل التفرع، مع جريان طبيعي في الشريان الحرقفي الأيمن. يبدو الشريان الحرقفي الأيسر مسدوداً تماماً بعيد تفرع الأبهر مباشرة (السهم). وتتروى الساق اليسرى عبر شرايين تفاغرية (غير مرئية هنا).

الأخير أربع أضعاف عند وجود الداء السكري وأكثر من عشرة أضعاف عند تزامنها مع استخدام منتجات التبغ. يمكن أن تحدث الإصابة في الطرفين العلويين (غالباً ما يصاب الشريان تحت الترقوة) بالتصلب العصيدي. إلا أن هذا الاحتمال، بالإضافة إلى وجود PVD لدى مريض شاب والحدوث المفاجئ لنقص تروية طرف دون وجود عرج سابق، يؤدي إلى زيادة الشك بوجود آفات وعائية أقل شيوعاً (الجدول 13-2).

يشكل التهاب الأوعية الخثاري الساد thromboangiitis obliterans (داء برغر) آفة تصيب الأوردة والشرايين الصغيرة في كلا الطرفين العلويين والسفليين. ويكون أكثر شيوعاً لدى الذكور الشباب (العمر <40 سنة) الذين يكونون مدخنين بشدة. تعتبر المعالجة محافظة هنا، مع التأكيد بشكل خاص على إيقاف التدخين، حيث تتوقف فعالية الداء مع إنهاء التدخين.

**الجدول 13-1**: التقييم غير الجارح لشدة آفة وعائية محيطية في الطرفين السفليين

| شدة الآفة | ABI أثناء الراحة | ABI بعد الجهد* |
|---|---|---|
| لا يوجد أو بالحدود الدنيا | > 1.0 | لا يوجد تناقص |
| خفيفة | 1.0-0.8 | > 0.5 |
| متوسطة | 0.8-0.5 | 0.5-0.2 |
| شديدة | < 0.5 | < 0.2 |

* أكثر من 5 دقائق من بذل الجهد على بساط متحرك مع درجة10٪ عند ضغط جوي 1-2

ABI- مشعر الضغط الانقباضي الكاحلي/العضدي

يشكل الانسداد الشرياني الحاد عادة حادثاً دراماتيكياً يتميز ببدء مفاجئ للألم، والشحوب وتشوش الحس والشلل وتبدل الحرارة وغياب النبض في الطرف المصاب. ويمكن أن تكون نتيجة للخثار أو الصمة. تنشأ الصمة embolism عادة إما من القلب (خثرة أذينية في سياق الرجفان الأذيني، تنبتات التهاب شغاف، ورم داخل قلبي) أو من مناطق من الداء التصلبي العصيدي في وعاء داني قريب. يمكن تمييز العديد من هذه المصادر بواسطة تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري TEE. وفي حالات نادرة، قد تنشأ الصمات الجهازية من خثرة وريدية تعبر فتحة بين الأذينتين أو ثقبة بيضية متبقية لتصل إلى الدوران الجهازي (صمة عجائبية). وتتضمن الميزات التي تشير إلى إحداث صمة للانسداد الشرياني كلاً من وجود رجفان أذيني والتهاب شغاف واحتشاء عضلة قلبية حديث وقصور قلب، في حين أن وجود والتهاب شغاف واحتشاء عضلة قلبية حديث وقصور قلب، في حين أن وجود PVD عرضي سابق والتهاب الشرايين الحاد والآفة الدموية والرض يشيرون إلى الخثار thrombosis الوعائي الحاد. قد تبرز الحاجة إلى إجراء استئصال للخثرة أو حل الخثرة عند وجود نقص تروية حاد في الطرف. وكلا هذين النمطين العلاجين يملك معدلات مشابهة للبقيا وإنقاذ الطرف. ويؤدي حل الخثرة إلى إنقاص الحاجة للجراحة بحوالي 50٪، رغم أنه يترافق مع معدل أعلى لحدوث الاختلاطات النزفية. وبعد حادث وعائي صمي ما، قد تبرز الحاجة لاستخدام المعالجة المضادة للتخثر لفترة طويلة الأمد. إن الإنصمام بالفضلات التصلبية الآتية من أبهر مريض أو أم دم أبهرية قد يحدث عفوياً أو بعد عملية داخل وعائية، كما أن متلازمة الصمات الكولسترولية قد تؤدي إلى تظاهرات تتضمن التشبكات المزرقة livedo reticularis (صمات جلدية) ومتلازمة الإبهام الأزرق (صمات إصبعية)، والبراز إيجابي الغواياك (صمات معوية). وكثيراً ما تظهر لطاخة الدم المحيطي وجود كثرة الحمضات، وقد تنخفض مستويات المتممة في المصل. يمكن للمعالجة المضادة للتخثر أن تؤهب لحدوث المزيد من الحوادث الصمية وتكون مضادة استطباب نسبية. ويعتبر الاستئصال الجراحي لمصدر الصمات العصيدية هو العلاج المفضل.

تشكل ظاهرة رينو Raynaud آفة مشنجة للأوعية تصيب الشرايين الصغيرة وخاصة في الأصابع. تتحرض عادة بالتعرض للبرد، وتؤدي إلى حدوث فترات متقطعة من الشحوب والزرقة والتبيغ، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج التبدلات اللونية ثلاثية الطور (أبيض، أزرق، أحمر) في الأصابع المصابة. لا تملك ظاهرة رينو البدئية أي سبب محدث وتكون أكثر شيوعاً عند النسوة الشابات، وعادة ما تكون ثنائية الجانب، وكثيراً ما تصيب أصابع القدمين بالإضافة إلى أصابع اليدين. وهي حالة سليمة يتم السيطرة عليها عادة بتجنب التعرض للبرد وأحياناً بإعطاء المعالجة الموسعة للأوعية (حاصرات أقنية الكالسيوم أو حاصرات بيتا الأدرينرجية). أما ظاهرة رينو الثانوية فيمكن أن ترافق العديد من الآفات، التي تتضمن الذئبة الحمامية الجهازية والتصلب الجهازي المتقدم والتهاب الأوعية. وتكون أكثر شيوعاً لدى الرجال الكبار بالسن. وغالباً ما تكون غير متناظرة، وتصيب الأيدي بشكل رئيسي. تعتبر اختلاطاتنقص التروية شائعة. وتوجه المعالجة هنا نحو علاج السبب المستبطن.

الجدول 13-2: الآفات الوعائية المحيطية

| الآفة | الإمراضية | المظاهر السريرية | الموجودات الفيزيائية | الموجودات المخبرية | المعالجة |
|---|---|---|---|---|---|
| الداء الوعائي المحيطي التصلبي العصيدي الساد | تضيق تصلبي عصيدي في الشرايين كبيرة ومتوسطة الحجم في الطرفين السفليين، شدفية مع مناطق محذوفة، تصيب أحياناً الطرفين العلويين. | ذكور>إناث<br>شائعة لدى السكريين<br>ألم ساق جهدي يزول بالراحة (عرج)، ألم أثناء الراحة في الآفة الشديدة<br>عرج الإليتين وعنانة في الآفة الأبهرية الحرقفية (متلازمة لوريش) | تناقص أو غياب النبض في الطرفين السفليين<br>حفيف أبهري أو حرقفي أو فخذي<br>نقص تروية الطرف: بارد، شاحب، مزرق، لامع، جلد عديم الشعر، تقرحات، تنخر | تناقص المشعر الكاحلي-العضدي<br>تضييق شرياني أو انسداد على الفحص بالدوبلكس أو تصوير الأوعية | *العرج المتقطع:*<br>الجهد حسب المحتمل<br>إيقاف التدخين<br>تجنب الأدوية المقبضة للأوعية المحيطية (مثل حاصرات بيتا).<br>العناية الفائقة بالجلد والأظافر.<br>البينتوكسي فيلين، الكليوساتازول<br>*العرج الشديد أو نقص التروية على الراحة:*<br>تصنيع وعائي عبر الجلد أو مجازة جراحية. البتر في حال حدوث التنخر |
| التهاب الأوعية الخثاري الساد (داء برغر) | تكاثر بطاني وخثار في الأوعية الصغيرة ومتوسطة الحجم، مع رشاحات التهابية<br>إصابة شدفية للشرايين والأوردة<br>إصابة الطرف العلوي والسفلي | ذكور>إناث<br>العمر < 40 سنة عادة<br>الأعراض مرتبطة بالتدخين<br>أطراف باردة<br>ظاهرة رينو<br>عرج طرف قاصي ( مشط القدم أو اليد)<br>ألم طرف فجائي الحدوث | أطراف باردة<br>قرحات إصبعية<br>التهاب وريد خثري متنقل | موجودات مميزة على تصوير الأوعية | إيقاف التدخين<br>خزع الودي من أجل منع تشنج الأوعية<br>بتر الأصابع المتنخرة |
| الانصمام الشرياني | قد ينشأ من الأبهر أو القلب | ألم طرف شديد ذو بدء مفاجئ (أحياناً أكثر تدريجياً) | طرف بارد شاحب مؤلم مع غياب النبض بعد موضع الصمة | الفحص الإمراضي للصمة يمكن أن يظهر السبب | الهيبارين<br>استئصال الصمة في الأوعية الأكبر<br>معالجة مضادة للتخثر مزمنة عندما لا يكون بالإمكان إزالة المصدر |
| الانصمام العصيدي | فضلات عصيدية ± خثرات، عادة من الأبهر | قد يكون لا عرضي<br>قد يتلو عمليات داخل وعائية<br>نقص التروية في الأصابع (الأقدام) شائع | أصابع زرقاء، تشبكات مزرقة، قصور كلوي، براز إيجابي الغواياك، نمشات بطنية | كثرة الحمضات، نقص مستويات المتممة في المصل. خزعة الجلد أو الكلية يمكن أن تظهر صمة كولسترولية | استئصال مصدر الفضلات، إن أمكن.<br>يعتبر الهيبارين مضاد استطباب نسبي |

يتبع

الجدول 13-2: الآفات الوعائية المحيطية

| الآفة | الإمراضية | المظاهر السريرية | الموجودات الفيزيائية | الموجودات المخبرية | المعالجة |
|---|---|---|---|---|---|
| التهاب الشرايين لتاكاياسو | ربما مناعية<br>تكاثر البطانة وتليف جدار الأبهر<br>يصيب قوس الأبهر وفروعه<br>قد يصيب الشرايين الكلوية | النساء > الرجال<br>الأعراض الجهازية شائعة (التعب، الحمى، فقدان الوزن) | تناقص أو غياب النبض<br>ارتفاع التوتر الشرياني وقصور الأبهر شائعين | ارتفاع سرعة التثفل<br>مظهر مميز على تصوير الأبهر | تؤدي الستيروئيدات القشرية إلى تخفيف الأعراض<br>إعادة التوعية الجراحية أو عبر الجلد للفروع الوعائية المهددة |
| ظاهرة رينو | تشنج وعائي في أوعية الأصابع يتحرض بالبرد | *بدئي:*<br>إناث > ذكور<br>العمر < 40 سنة<br>لا يوجد آفة مستبطنة<br>*ثانوي:*<br>ذكور> إناث<br>العمر > 40 سنة<br>حالات مستبطنة متعددة (داء شرياني ساد، آفة نسيج ضام، آفة عصبية، أدوية مقبضة للأوعية، داء الغلوبولين القري، الراصات الباردة، بعد عضة الصقيع) | تبدلات لونية ثلاثية الطور:<br>ابيض عند التعرض للبرد، يتلوه أزرق (الزرقة)، يتلوه الأحمر عند عودة الدفء (التبيغ)<br>نبض طبيعي ما لم يكن هنالك آفة شريانية سادة مستبطنة<br>مناطق صغيرة من التنخر الإصبعي في الحالات الشديدة، لكن البتر نادر | تعتمد على الحالة المستبطنة | الحد من التعرض للبرد<br>معالجة الحالة المستبطنة<br>إيقاف التدخين<br>موسعات وعائية<br>خزع الودي الناحي في الحالات الشديدة |

## أفة أم الدم الشريانية:

يشير تعبير أم الدم aneurysm إلى توسع شاذ موضع غالباً في شريان ما (الشكل 13-2). وحيث أن معظم أمهات الدم تكون نتيجة للداء التصلبي العصيدي. لذلك تكون أكثر شيوعاً لدى الرجال المسنين. وتشكل الآفة الوعائية الإكليلية والسباتية حالات متزامنة الحدوث معها غالباً. يزداد معدل حدوث أمهات الدم مع تقدم العمر. حيث تحدث لدى 3 ٪ على الأقل من التعداد السكاني الذي تجاوز الخمسين من العمر. ويشكل كلاً من ارتفاع الضغط وآفة النسيج الضام والقصة العائلية لأم دم عوامل خطورة لتشكل أمهات الدم. قد تحدث أمهات الدم عند أية نقطة في الشجرة الوعائية من قوس الأبهر وحتى الجهاز الوعائي المحيطي القاصي، إلا أن الأبهر البطني هو الموضع الأكثر شيوعاً لحدوثها. معظم أمهات الدم تكون لا عرضية ولا يتم تشخيصها عادة، لكن عند زيادة حجمها بشكل كبير، قد تسبب أعراضاً بسبب الضغط على البنى المجاورة أو إحداث الإنصمام القاصي بالخثرات أو الفضلات التصلبية العصيدية أو بسبب تمزقها.

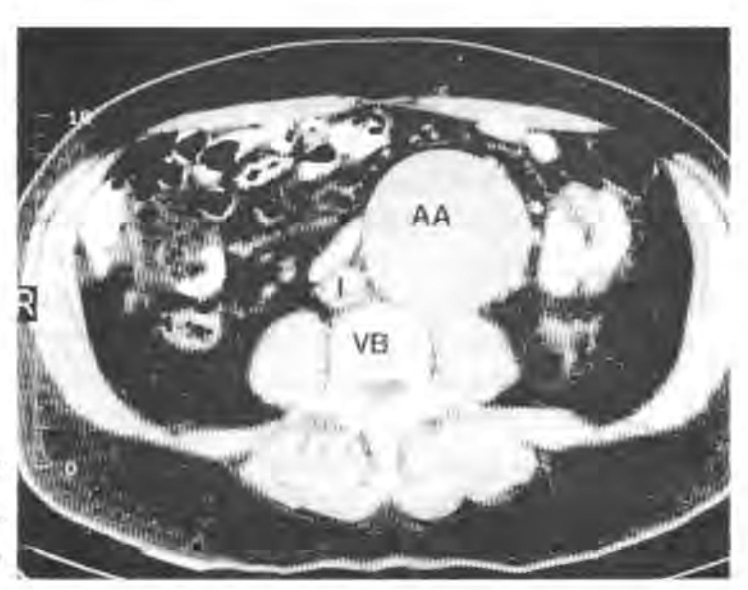
إن الغالبية العظمى من أمهات الدم الشريانية تكون ذات توضع تحت الكلويين. لكن قد تحدث أمهات دم فوق الكلويين وتكون عادة نتيجة لامتداد أمهات دم صدرية. غالباً ما تشاهد أمهات الدم البطنية بالفحص السريري عند كشف كتلة بطنية نابضة متمددة وأحياناً ممضة. عند البدينين يمكن عدم كشف حتى أمهات الدم الكبيرة، في حين أنه عند النحيلين يمكن الإحساس بالنبضان الأبهري الطبيعي بشكل واضح. يشير بعض مرضى أمهات الدم البطنية إلى الإحساس بألم مزعج في الشرسوف أو أسفل الظهر يمكن أن يزداد سوءاً بشكل حاد عند تمدد أم الدم أو التهديد بتمزقها. ويعتبر التمزق الحاد لأم الدم كارثة يمكن تبيانها بثلاثية الألم البطني وهبوط الضغط والكتلة البطنية النابضة.

غالباً ما تكون أمهات دم الأبهر الصدري ذات منشأ تصلبي عصيدي أيضاً. إلا أن أمهات دم الأبهر الصدري الصاعد غالباً ما تنشأ من تنخر كيسي أنسي، أو متلازمة مارفان (ناجمة عن طفرة جسمية مسيطرة على مورثة الفيبريلين)، أو التهاب شريان أبهري (انظر الشرح لاحقاً)، أو كنتيجة للرض. غالبيتها تكون غير عرضية، إلا أن أمهات الدم التي تحدث على جذر الأبهر غالباً ما تسبب انحراف الدسام، وقد يتظاهر المرضى بأعراض القصور الأبهري. يمكن الشعور بكتلة نابضة في الثلمة فوق القص، إلا أن معظم أمهات الدم الصدرية تكشف صدفة لأول مرة على صورة صدر شعاعية بسيطة.

غالباً ما تكون أمهات دم الشريان الحرقفي مترافقة مع أمهات دم أبهر بطني. وتشاهد أحياناً بالفحص السريري، وقد تسبب انسداداً حالبياً، أو انسداداً وريدياً، أو ألم مغبني أو عجاني. تعتبر أمهات دم الشريان المأبضي أكثر شيوعاً من أمهات دم الشريان الفخذي، وكلاهما يظهر عادة على الفحص السريري ويكون نادراً لدى النساء. وتكون أمهات الدم المأبضية ثنائية الجانب في أكثر من نصف الحالات وكثيراً ما تترافق مع مواضع أخرى لأمهات الدم (عادة في الأبهر البطني). يمكن لأمهات الدم المحيطية هذه أن تسبب ألماً موضعاً وكثيراً ما تؤدي إلى اختلاطات صمية خثارية خطيرة.

يمكن وضع تشخيص داء أم الدم في الأبهر البطني والجهاز الوعائي المحيطي بسهولة بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية. كما تشاهد أمهات الدم الصدرية بشكل جيد على TEE، وتشاهد أمهات الدم في جميع المواضع بشكل جيد على التصوير الطبقي المحوسب CT أو التصوير بالرنين المغناطيسي MRI. ونادراً ما نحتاج إلى تصوير الأوعية من أجل التشخيص.

تعتمد معالجة أمهات الدم الوعائية على حجمها ووجود الأعراض (الجدول 13-3). وبشكل عام، تحتاج جميع أمهات الدم العرضية إلى تصحيح جراحي، ما لم تكن هنالك إمراضيات مرافقة أخرى تمنع هذه المقاربة. تميل أمهات الدم الأبهرية لأن تتضخم بشكل متزايد، وتتناسب خطورة حدوث التمزق مع حجم أم الدم. ولدى المرضى الذين يكونون مرشحين مناسبين للجراحة، يجب إجراء جراحة انتقائية لأمهات دم الأبهر البطني ذات القطر أكبر من 4 سم وأمهات الدم الأبهر الصدري ذات القطر أكبر من 6 سم (ما عدا مارفان). وبالنسبة لأمهات الدم ذات القطر الأصغر، يجب إجراء دراسات تصويرية متسلسلة كل




**الشكل 13-2:** صورة طبقية محورية للبطن عند مريض لديه أم دم أبهرية AA كبيرة تقيس 8.5 سم في قطرها الأعظمي. ويكون الوريد الأجوف السفلي I طبيعي الحجم عرضة للانضغاط. VB= جسم الفقرة.

الجدول 13-3: استطبابات الجراحة في داء أمهات الدم الشريانية

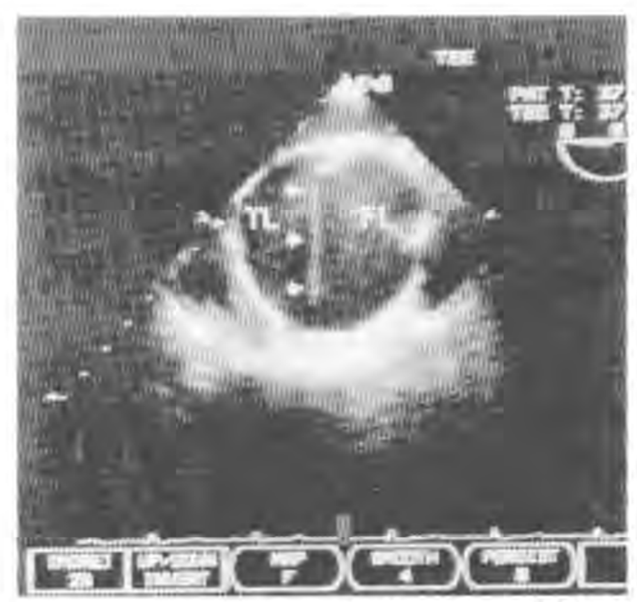
| مستوى الآفة | الاستطبابات الجراحية |
|---|---|
| الأبهر الصدري | عرضية<br>> 6 سم قطراً أو يزداد حجمها بالفحوص المتعاقبة |
| الأبهر البطني | عرضية<br>> 4 سم قطراً أو يزداد حجمها بالفحوص المتعاقبة |
| الشريان الحرقفي | عرضية<br>> 3 سم قطراً |
| الشريان الفخذي أو المأبضي | دوماً |

3-6 شهور من أجل تمييز الآفات المتزايدة في الحجم. يجب استئصال أمهات الدم الحرقفية ذات القطر أكبر من 3سم. تترافق أمهات دم الشرايين المحيطية مع خطورة أعلى للاختلاطات الخثارية الصمية، ولذلك يعتبر الإصلاح الجراحي هو العلاج المثالي فور تشخيص المرض. لقد تم إجراء محاولات تصحيح غير جراحية لأمهات دم الأبهر البطني باستخدام طعوم صنعية توضع عبر الجلد. يتم وضع هذه الطعوم داخل الأوعية في موضع أم الدم وتثبت على القسم القاصي والداني من الأبهر خارج منطقة أم الدم باستخدام ستنات قابلة للتمدد، وتؤدي إلى إجراء عزل فعال لأم الدم عن الدوران. وتعتبر الخبرات الباكرة في هذه العملية واعدة.

تتشكل أم الدم السلبية (أو الكاذبة) من تمزق موضع في الجدار الشرياني يسمح للدم بالتراكم في المنطقة حوالي الوعاء. وغالباً ما تكون ناجمة عن رض وعاء ما، كما يحدث أثناء قثطرة شريان فخذي. إلا أنها قد تحدث بعد تقرح لويحة تصلبية عصيدية يخترق فيما بعد جدار الوعاء. وتكون أمهات الدم الكاذبة أكثر ميلاً للتمزق من أمهات الدم الحقيقية. وقد يكون ضغط أم دم كاذبة شريانية محيطية الموجه بالأمواج فوق الصوتية شافياً أحياناً، لكن غالباً ما تكون هنالك ضرورة للمعالجة الجراحية.

## تسلخ الأبهر:

يشير تعبير تسلخ الأبهر aortic dissection إلى تمزق في الطبقة الداخلية (الجوانية) للأبهر يمر عبرها الدم حيث يسبب المزيد من التسلخ بالاتجاه القاصي في المستوى بين الطبقة الداخلية والوسطى للوعاء، مما يؤدي إلى إنشاء لمعة حقيقية وأخرى كاذبة للأبهر (الشكل 13-3). ويعتبر ارتفاع الضغط الشرياني ومتلازمة مارفان العاملين المؤهبين الأكثر شيوعاً لحدوث التسلخ. ينشأ النمط A من التسلخ في الأبهر الصاعد بعد سنتيمترات قليلة من الدسام الأبهري. ويمكن أن تمتد حول قوس الأبهر إلى الأبهر النازل (النمط I) أو تكون محدودة ضمن الأبهر الصاعد (النمط II). في حين أن التسلخ من النمط B (أو النمط III) يحدث فقط في الأبهر النازل وينشأ بعيد منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر مباشرة عند موضع الرباط الشرياني. يتظاهر المرضى المصابين بتسلخ أبهري حاد عادة بألم صدري شديد مفاجئ، قد يكون ذو نوعية تمزقية. قد يكون الألم متوضعاً خلف القص، وينتشر في الحالات النموذجية إلى المنطقة بين الكتفين. يمكن للتسلخات الدانية أن تصيب الدسام الأبهري، مؤدية إلى قصور دسام



الشكل 13-3: تصوير للقلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري للأبهر الصاعد عند مريض مصاب بمتلازمة مارفان مع ألم صدري شديد. يبدو الأبهر متوسعاً (5.5 ملم) وتشاهد شريحة تسلخ واضحة (الأسهم) تفصل بين اللمعة الحقيقية (TL) واللمعة الكاذبة (FL).

أبهري حاد. كما يمكن أن يمتد التسلخ نحو داخل شريان أبهري (غالباً الشريان الإكليلي الأيمن) مؤدياً إلى حدوث نقص تروية أو احتشاء عضلة قلبية حاد. وقد يحدث التمزق إلى داخل الكيس التاموري، مؤدياً إلى حدوث سطام تاموري. ومع امتداد التسلخ بالاتجاه القاصي، يمكن أن تؤدي إصابة الشرايين تحت الترقوة والسباتي والمساريقي والكلوي والحرقفي إلى حدوث عدم توافق نبضي أو نقص تروية دماغية أو مساريقية أو كلوية أو نقص تروية طرف ما. وكثيراً ما تظهر صورة الصدر الشعاعية البسيطة زيادة في عرض المنصف. إلا أن ظل المنصف الطبيعي لا يستبعد تشخيص التسلخ. يمكن رؤية مدة امتداد التسلخ بواسطة TEE أو CT مع الحقن الظليل، أو MRI. ولدى المرضى ذوي الحالة الهيموديناميكية غير المستقرة مع الشك بوجود تسلخ، يعتبر ال TEE هو الاختبار المثالي هنا.

حالما يكون هنالك شك بتسلخ الأبهر، يجب البدء بالمعالجة فوراً. ويجب إعطاء جميع المرضى معالجة بحاصرات بيتا حتى لو كانوا ذوي ضغط طبيعي. ويجب معالجة مرضى ارتفاع الضغط إما بواسطة المركبات الوريدية للنيتروبروسايد أو اللابيتالول. وتستطب الجراحة الإسعافية لمرضى التسلخ الداني (النمط A). في حين أن المعالجة الدوائية تعتبر مناسبة كمعالجة أولية لدى مرضى التسلخ القاصي. وبعد الجراحة، يجب أن يبقى جميع هؤلاء المرضى على معالجة بحاصرات بيتا مستمرة، ويجب إعادة إجراء تصوير متكرر للأبهر على الأقل كل سنة من أجل تقييم حدوث توسع أبهر متزايد أو تسلخ ناكس. وتقدم تقنية زرع ستنات داخل وعائية قابلة للتوسيع عبر الجلد خياراً واعداً جديداً لمعالجة التسلخات في الأبهر البطني والجهاز الوعائي المحيطي. يمكن لهذه الستنات أن تغلق مناطق التسلخ، وتؤدي إلى استعادة مجرى الجريان الطبيعي، وتنقص الحاجة للتداخل الجراحي. ومع زيادة الخبرة في التعامل مع هذه التقنية، يمكن أن تلعب دوراً أكبر في المعالجة الاعتيادية لأمهات الدم والتسلخ.

## الآفات الشريانية الأخرى:

يمكن لآفات التهابية أو إنتانية أن تؤدي إلى آفة وعائية. ويعتبر التهاب الشريان الأبهري aortic arteritis آفة نادرة يصاب فيها الأبهر ومنشأ الأوعية الكبيرة فيه بحالة التهابية ويشكل التهاب الشرايين ذو الخلية العرطلة giant cell arteritis مثالاً نموذجياً. ويمكن أن يتظاهر بشكل التهاب الشرايين لتاكاياسو لدى المريض الشاب أو التهاب الشريان الصدغي (القحفي) لدى المريض كبير السن. يصيب التهاب الشرايين لتاكاياسو عادة النساء الصغيرات (غالباً النسوة اليابانيات) ولديه ولع بإصابة قوس الأبهر ومنشأ الأوعية الكبيرة. يحدث تكاثر واضح في البطانة مع تليف في الجدار الأبهري، مع ما ينجم عنه من انسداد في لمعة الوعاء. قد يصيب جذر الأبهر، مؤدياً إلى قصور أبهري. ويعتبر تشكل أم الدم أمر نادر. تتضمن المعالجة استخدام الستيروئيدات القشرية جهازياً، لكن قد تكون هنالك ضرورة للجراحة أحياناً من أجل وضع مجازات في السرير الوعائي المهدد. يتظاهر التهاب الشرايين ذو الخلية العرطلة الذي يصيب الفروع خارج القحفية للشريان السباتي بصداع صدغي ويشار إليه بالتهاب الشريان الصدغي temporal arteritis. وهو في الغالب آفة الأشخاص الذين تجاوزوا عمر الـ 65 سنة، كما أنه أكثر شيوعاً قليلاً عند النساء منه عند الرجال. وبالإضافة إلى الصداع، يمكن أن تترافق هذه الحالة مع مضض فوق الشريان الصدغي وفقدان رؤية وعرج حنكي jaw claudication وفقدان للوزن وحمى. يتم دعم التشخيص بارتفاع معدل سرعة التثفل بشكل واضح (عادة أكثر من 100 مم/ساعة)، إلا أن التشخيص الأكيد يتم وضعه عبر خزعة الشريان الصدغي. وتتطلب المعالجة هنا استخدام الستيروئيدات القشرية فموياً، والتي تؤدي إلى تحسن واضح ودرامي في الأعراض وتمنع الاختلاطات البصرية.

يعتبر الانتان الجرثومي لأم دم أبهرية حالة نادرة جداً، إلا أن الإفرنجي الثالثي يمكن أن ينتج التهاب أبهر، والذي (بعكس الآفة الأبهرية التصلبية العصيدية) غالباً ما يصيب الأبهر الصاعد. وينتج توسع في جذر الأبهر بشكل أم دم، مع حدوث درجات متغيرة من قصور الدسام الأبهري وتضيق مدخل الشريان الإكليلي. ويعتبر هذا الالتهاب اختلاطاً متأخراً للإفرنجي غير المعالج. ويحدث بعد 10-30 سنة من الانتان الأساسي.

إن الآفة الأبهرية الخلقية الأكثر شيوعاً هي تضيق برزخ الأبهر (راجع المناقشة سابقاً). وقد تحدث أمهات دم خلقية في جيوب فالسالفا وتؤدي أحياناً إلى سوء وظيفة دسامية أبهرية أو انسداد الشريان الإكليلي. يمكن لأمهات الدم أيضاً أن تتمزق إلى داخل الأجواف القلبية اليمنى، مؤدية إلى تحويلة داخل قلبية أيسر-أيمن كبيرة، مع نفخة عالية اللحن مستمرة. ويمكن أن يختلط التهاب الشغاف الانتاني مع تطور أمهات دم مكتسبة في جيوب فالسالفا.

قد ينجم الانسداد الأبهري الحاد عن انصمام كبير يؤدي إلى حدوث الانسداد عند مستوى تفرع الأبهر (صمة السرج saddle embolus). وفي حالات أكثر ندرة، يحدث الانسداد الأبهري في سياق الخثار في وضع داء تصلبي عصيدي شديد. يتميز الانسداد الأبهري عادة بتطور ألم مفاجئ شديد ثنائي الجانب في الطرفين السفليين مع تشوش حس وزرقة. ويجب تمييز ذلك عن تسلخ الأبهر. كما أن الإزالة الجراحية للخثرة مع تطبيق المعالجة المضادة للتخثر فيما بعد يعتبر أمراً واجباً. وفي حالات نادرة، قد يتطور انسداد أبهري تام مع الوقت ويكون لا عرضي بسبب تطور أوعية تفاغرية.

تشكل النواسير الشريانية الوريدية AV اتصالات شاذة بين الشرايين والأوردة دون تدخل الأجهزة الشعرية، وقد تكون خلقية أو مكتسبة. غالباً ما تكون النواسير الـ AV الخلقية متعددة وصغيرة، وبسبب أن المقدار المطلق للجريان عبر ناسور AV ما يكون منخفضاً، لذلك غالباً ما لا تترافق مع حفيف أو هرير. وبالرغم من ذلك، وبسبب أن مجموع جريان التحويلة عبر النواسير المتعددة يمكن أن يكون مرتفعاً، قد تكون النتيجة حدوث قصور قلب عالي النتاج. تعتبر المعالجة صعبة هنا، إلا أن النواسير الكبيرة المفردة يمكن استئصالها أحياناً. قد تحدث النواسير الـ AV المكتسبة بعد رض على الجهاز الوعائي، (كما هو الأمر في جرح الطلقات النارية أو طعنة السكين) أو بعد محاولات لقثطرة وعاء خلال التداخلات داخل الوعائية. ويؤدي الجريان الدموي المزداد عبر هذه النواسير الـ AV الكبيرة نسبياً إلى احتقان وريدي مع جلد دافئ يغطي الناسور ويؤدي إلى إنتاج حفيف مجسوس ونفخة مسموعة يمكن كشفها بالفحص. يؤدي الناسور الـ AV إلى إنتاج طريق منخفض المقاومة للجريان الدموي، مما يؤدي إلى ضغط دموي انبساطي أخفض مع زيادة ضغط النبضة. وقد تترافق النواسير الـ AV الأكبر مع قصور قلبي عالي النتاج. وإذا تم انضغاط الشريان الذي يغذي ناسور AV ما، ينخفض مقدار التحويلة وينخفض نتاج القلب لدى المريض ( علامة نيكولادوني-برانهام). عادة يفضل علاج النواسير الشريانية الوريدية المكتسبة بالتداخل الجراحي عادة.

## الآفة الوريدية المزمنة:

تنجم أوردة الدوالي varicose veins عن عدم مطاوعة الدسامات في أوردة الصافن وقد تنجم عن أي حالة تؤدي إلى زيادة الضغط داخل البطن (مثل الحمل، الحبن) أو تتدخل في النزح الوريدي من الطرفين السفليين (أورام داخل البطن، خثار الأوردة الحوضية). يمكن لداء الدوالي أن يؤدي إلى حدوث عدم ارتياح موضعي، وقد يختلط بالخثار (التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis)، وقد يسبب وذمة مزمنة. تكون المعالجة في البدء محافظة باستخدام الأجربة الضاغطة، وتترك المعالجة بالتصليب وسحب الأوردة جراحياً للحالات المعندة. قد يحدث القصور الوريدي المزمن تالياً لالتهاب الوريد الخثري العميق ويؤدي إلى وذمة مزمنة. وتتضمن المعالجة أيضاً استخدام الأجربة الداعمة ورفع الساق. وكثيراً ما تتطور قرحات الساق في سياق الركودة الوريدية وتحتاج إلى تطبيق صادات مع ضمادات ضاغطة من أجل تحقيق الاندمال المثالي.

يجب تمييز الوذمة الناجمة عن آفة وريدية مزمنة أو ارتفاع الضغط الوريدي (قصور القلب الأيمن، التشمع) عن تلك الناجمة عن عدم فعالية النزح اللمفاوي (الوذمة اللمفاوية). يؤدي الداء الوريدي المزمن إلى حدوث وذمة انطباعية مع زيادة النمط الوريدي السطحي. وتصيب القدم دون إصابة الأصابع، وتترافق مع جلد طبيعي نسبياً. أما الوذمة اللمفاوية فهي وذمة غير انطباعية ولا تؤدي إلى سيطرة الدوران الوريدي السطحي، وتصيب القدم والأصابع، وتترافق مع تسمك الجلد. يمكن للوذمة اللمفاوية أن تكون خلقية (داء ميلروي)، أو تالية لانتان، أو انسدادية كنتيجة لتشؤ حوضي، أو تكون علاجية

بعد الاستئصال الجراحي للعقد اللمفاوية. وتكون الأجربة الضاغطة هنا أساس المعالجة.

## داء الصمة الخثارية الوريدي:

### الداء الخثاري الوريدي:

يترافق تخثر وريد ما عادة مع التهاب في جدار الوعاء المصاب ويشار إليه بالتهاب الوريد الخثري thrombophlebitis. يمكن لالتهاب الوريد الخثري أن يصيب الأوردة السطحية أو العميقة. يؤدي التهاب الوريد الخثري السطحي إلى تشكل حبل ممض قاسي في موضع الوريد المصاب، وقد يكون من الصعب تمييز دفء واحمرار الجلد المغطي عن حالة التهاب النسيج الخلوي تحت الجلد (التهاب الهلل). قد تحدث هذه الحالة بعد رض رئيسي، خاصة لدى المرضى ذوي الأوردة الدوالية، أو بعد وضع قثطرة داخل وريدية. وقد تحدث متلازمة التهاب وريد خثري سطحي متنقل لدى المرضى المصابين بالتهاب أوعية خثاري ساد ولدى المرضى المصابين بخباثة خفية (متلازمة تروسو). وعادة ما تكون المعالجة فعالة باستخدام الرفادات الدافئة والأدوية المضادة للالتهاب وإزالة القثطرة المسببة. وبشكل عام، لا يختلط التهاب الوريد الخثري السطحي بالحوادث الصمية الخثارية.

غالباً ما يصيب الخثار الوريدي العميق DVT الطرفين السفليين، لكنه يمكن أن يحدث في أوردة الحوض والطرفين العلويين. وتشير ثلاثية فيرشوف المميزة (الركودة الوريدية وفرط قابلية التخثر والأذية الوريدية) إلى الحالات الأساسية التي تؤهب لحدوث الـ DVT (الجدول 13-4). قد يكون التشخيص السريري لـ DVT صعباً. في الحالة النموذجية، يتظاهر المرضى بألم في منطقة الوريد المصاب ووذمة في الطرف قاصية بالنسبة لموضع الخثار. إلا أن حوالي نصف مرضى الـ DVT لا عرضيين. كثيراً ما يترافق الـ DVT مع اختلاطات صمية، وقد تكون الصمة الرئوية هي التظاهرة البدئية هنا. ويشمل التشخيص التفريقي لـ DVT في الطرفين السفليين كلاً من تمزق كيسة بيكر ورض عضلات الربلة. وبسبب الصعوبة في تشخيص الـ DVT سريرياً، كثيراً ما تكون هنالك حاجة لإجراء اختبارات تشخيصية نوعية (الجدول 13-5).

تتألف معالجة الـ DVT الداني (الحرقفي والفخذي) من المعالجة المضادة للتخثر. وليس من الواضح فيما إذا كان الـ DVT القاصي (أوردة الربلة) يحتاج إلى علاج، خاصة إذا لم يكن هنالك دلائل على انتشاره بالاتجاه الداني على الدراسات المتتابعة بالأمواج فوق الصوتية. يتم تحقيق الحالة المضادة للتخثر في البدء بإعطاء دفعة وريدية من الهيبارين، يتلوها تسريب مستمر من أجل المحافظة على زمن الترومبوبلاستين الجزئي حوالي 1.5-2 ضعف القيمة الطبيعة. ويجب مراقبة تعداد الصفيحات في الدم من أجل تمييز المرضى الذين يتطور لديهم أحياناً قلة صفيحات محرض بالهيبارين. ويعتبر الوصول السريع إلى المستوى المضاد للتخثر العلاجي أمراً حيوياً لأن الفشل في ذلك يترافق مع تطور آفة صمية خثارية. ويعتبر تحديد الجرعة حسب الوزن أمراً مفيداً في تحديد جرعة الهيبارين المناسبة. يتم البدء بالمعالجة الفموية بالوارفارين بشكل متزامن، ويتم الاستمرار بالهيبارين لفترة 3-5 أيام حتى يصل الوارفارين إلى مستواه العلاجي. ويكون الهدف هنا هو الحفاظ على المستوى المقبول عالمياً لزمن البروترومبين ضمن مجال 2-3 أضعاف الشاهد. بعد ذلك يستمر الوارفارين

**الجدول 13-4: الحالات المؤهبة للخثار الوريدي العميق**

**ركودة وريدية:**
قصور قلب احتقاني
الشلل / حادث وعائي دماغي
الحمل
الجراحة الكبرى
عدم الحركة أو الراحة الطويلة بالفراش
كثرة الكريات الحمر

**فرط قابلية التخثر:**
*مكتسبة:*
السرطان، الخمج، مانعات الحمل الفموية، مضاد التخثر الذأبي، المتلازمة النفروزية.

*موروثة:*
حالات عوز أنتي ترومبين III، البروتين S، البروتين C، مقاومة تفعيل البروتين C (العامل V Lciden)، طفرة مورثة البروترومبين (20210A)، اضطراب فيبرينوجين الدم، فرط هيمو سيستين الدم

**أذية وعائية:**
الرض
الجراحة
قثطرة وريد مركزي
عوامل معالجة كيماوية معينة

**الجدول 13-5: الاختبارات التشخيصية للخثار الوريدي العميق (DVT)**

| الطريقة | الميزات | المساوئ |
|---|---|---|
| تصوير الأوعية الظليل | الطريقة المثلى، يمكن أن تميز بين DVT الحديث والقديم | جارحة |
| تخطيط حجم الممانعة والتصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلر (تقنية الدوبلكس) | دقة تشخيصية 90-95٪ في الـ DVT الحرقفي والفخذي<br>تؤدي الدراسات المتعقبة إلى إجراء المقارنة بسهولة غير جارحة | أقل دقة في الـ DVT تحت الركبة |

لفترة 3-6 شهور لدى المرضى الذين لا يملكون خطورة عالية لنكس الخثار. لكن يجب الاستمرار به لفترة غير محددة لدى المرضى الذين تبقى الحالة المؤهبة موجودة لديهم. لقد تم تطوير مستحضرات الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWHs) بحيث أصبح بالإمكان إعطاؤها تحت الجلد ويبدو أنها تمتلك فعالية مثل الهيبارين غير المجزأ في التدبير البدئي لـ DVT، مع تناقص خطورة حدوث نقص الصفيحات. وعند مرضى انتقائيين، يمكن إجراء معالجة DVT حاد بشكل مريض خارجي دون الدخول للمشفى. مع الاستمرار بـال LMWHsحتى تصبح النسبة المقبولة عالمياً هي ضمن المعدل العلاجي. يعتبر الوارفارين مضاد استطباب أثناء الحمل. خاصة في الثلث الثاني للحمل. وعند المريضات الحوامل اللواتي يحتجن إلى معالجة مضادة للتخثر، يمكن استخدام الهيبارين غير المجزأ أو LMWHs.

## الصمة الرئوية:

تقوم الرئتين بوظيفة رشح للدم العائد من الدوران الجهازي، وبالتالي يمكن للمواد الكبيرة جداً بحيث لا تستطيع المرور عبر الجهاز الشعري الرئوي أن تعلق ضمن الجهاز الوعائي الرئوي. وحسب حجم وتركيب مادة الصمة. قد تكون هذه الصمات الرئوية pulmonary embolism (PEs) لا عرضية أو قد تؤدي إلى شذوذات عويصة في التبادل الغازي وفشل هيموديناميكي. إن الغالبية العظمى من الـ PEs تكون نتيجة لصمة خثارية وريدية، لكن يجب الانتباه إلى المصادر الأخرى لمادة الصمة في حالات خاصة. حيث أن الصمة الشحمية النقوية (بعد رض شديد أو جراحة عظمية)، والسائل الأمنيوسي (خلال الولادة المهبلية أو القيصرية) والهواء (أثناء وضع قثطرة وريد مركزي) يمكن أن تسبب حدوث متلازمة الكرب التنفسي عند البالغين. كما أن كريات الدم الحمراء المنجلية أو الطفيليات الميالة للدم (المنشقات schistosomes) وكذلك قطيرات التالك والألياف القطنية التي يتم حقنها دون قصد أثناء إعطاء الأدوية وريدياً، كل ذلك يمكن أن يؤدي إلى انسداد الجهاز الوعائي الرئوي وإنتاج فرط توتر رئوي متقدم.

يتم قبول حوالي 250000 مريض في المشفى بسبب الصمة الخثارية الرئوية سنوياً في الولايات المتحدة لوحدها. وتبلغ نسبة الوفيات خلال الأشهر الثلاث الأولى حوالي 10-15 ٪. تنشأ الغالبية العظمى من الصمة الخثارية الرئوية في الأوردة العميقة في الفخذ. مع وجود مصادر أقل احتمالاً تتضمن أوردة الطرفين العلويين وأوردة الحوض والخثار في لمعة الأذينة اليمنى. وتكون العوامل المؤهبة لـ PEs مشابهة للعوامل المؤهبة لـ DVT، حيث يلعب كل من الركودة وفرط قابلية التخثر والرض الوعائي دوراً مركزياً. كما أن تقدم العمر والتدخين واستخدام الأستروجين الخارجي المنشأ يؤدي إلى زيادة خطورة حدوث PE.

قد يكون من الصعب تمييز المظهر السريري لـ PE حاد أو مزمن عن الآفات القلبية الرئوية الأخرى، وما لم يكن هنالك مقدار عالي من الشك، غالباً ما لا يتم التشخيص. قد تكون ميزات القصة المرضية هامة، مثل وجود قصة سابقة لـ DVT أو PE، أو قصة عائلية لخثار وريدي، أو قصة حديثة لعدم التحريك (جراحة حديثة، رحلات السيارة طويلة الأمد). وتعتبر الزلة التنفسية هي العرض الأكثر شيوعاً (80٪) مع كون الألم الصدري الجنبي ونفث الدم أقل شيوعاً (70٪ و20-30٪ بالترتيب). ويكون تسرع القلب وتسرع التنفس أكثر الموجودات شيوعاً بالفحص السريري، في حين أن وجود التهاب وريد خثري واضح أو علامات فرط التوتر الرئوي الحاد (P2 عالي، انتفاخ البطين الأيمن، تضخم أوردة العنق) أو الاحتكاكات الجنبية تكون أقل شيوعاً. غالباً ما يكون هنالك حمى منخفضة الدرجة، في حين أن الحمى العالية تكون نادرة وتشير إلى ذات رئة أكثر منها PE. وغالباً ما يكون الغشي والزرقة نادرة جداً وتشير إلى صمة كتلية. إن الغالبية العظمى من مرضى مصابين بـ PE حادة تتظاهر بتشارك الزلة التنفسية والألم الصدري الجنبي وتسرع التنفس، حيث أن عدم وجود أي من هذه الأعراض ينقص كثيراً من احتمال وجود PE حاد.

يعتبر التسرع الجيبي هو الموجودة الأكثر شيوعاً على تخطيط القلب الكهربائي. ويمكن أيضاً مشاهدة علامات إجهاد القلب الأيمن الحاد، وانقلابات الموجة T الأمامية وأنماط الاحتشاء الكاذبة. ويكون النمط النموذجي المؤلف من موجة S عميقة في الاتجاه I وموجة Q وموجة T عميقة في الاتجاه III (S1-Q3-T3) نادر الوجود. وتكون الموجودات الشاذة على صورة الصدر الشعاعية البسيطة شائعة لكنها غير نوعية وتتضمن نقص توعية بؤري (علامة ويسترمارك) وشريان رئوي أيمن متوسع (علامة بالا)، وكثافة محيطية إسفينية الشكل فوق الحجاب (هضبة هامبتون). ويكثر وجود مناطق من الانخماص والانصبابات الجنبيةالصغيرة. إلا أن الصورة الشعاعية تكون طبيعية في حوالي 30 ٪ من المرضى المصابين بـ PE موثوق. يكون نقص الأكسجة وفرط كربون الدم مميزات نموذجية، وتتناسب درجة الزيادة في الممال الأكسجيني السنخي-الشرياني مع شدة الـ PE. لكن نشاهد موجودات طبيعية لغازات الدم الشريانية عند حوالي 15-20 ٪ من مرضى الـ PE، وبالتالي لا يمكن استخدام ذلك في استبعاد التشخيص. لذلك وبالرغم من أن الموجودات المميزة في القصة المرضية والفحص السريري والاختبارات التشخيصية الروتينية يمكن أن تقترح تشخيص الـ PE، لكن من الضروري وجود اختبارات نوعية أخرى لتأكيد التشخيص.

حيث أن معظم الـ PEs تنشأ في الطرفين السفليين، يمكن استخدام وجود DVT على الدراسة الوريدية بالدوبلكس ثنائية الجانب كمشعر وكيل لـ PE. ولسوء الحظ، يمكن لحوالي ثلث المرضى المصابين بـ PE موثوق أن يظهروا دراسة سلبية بالدوبلكس للطرفين السفليين بالنسبة للـDVT، وغالباً ما ينجم ذلك إما عن كون الخثرة قد شكلت صمة أصلاً، أو أنها قد تشكلت في مكان آخر. يتم تفعيل انحلال الخثرة داخلي المنشأ لدى مرضى الـ DVT أو الـ PE، مما يؤدي إلى تدرك الفيبرين الرابط للخثرة. هذه العملية غير فعالة سريرياً في إزالة معظم الصمات الخثارية، لكنها تؤدي إلى تحرير منتجات تدرك الفيبرين النوعية المسماة المثنويات D (D-dimers). ترتفع هذه المثنويات D في الدم لدى أكثر من 90٪ من مرضى الـ PE، إلا أنها تزداد أيضاً لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية، والخمج وأثناء الحمل، أو أية آفة التهابية جهازية، وبالتالي لاتكون المستويات العالية لها مشخصة للـPE. إلا أن وجود مستوى طبيعي للمثنويات D يساعد في استبعاد التشخيص. وعند المرضى الذين يكون لديهم مستوى سريري منخفض أو متوسط للشك بوجود PE، يمكن استخدام وجود مستوى طبيعي للمثنويات D مشترك مع دراسة سلبية بالدوبلكس كدلائل منطقية لاستبعاد التشخيص. وبسبب معدلات السلبية الكاذبة لهذه الدراسات، هنالك حاجة إلى المزيد من التقييم التشخيصي لدى المرضى ذوي الشك السريري العالي.

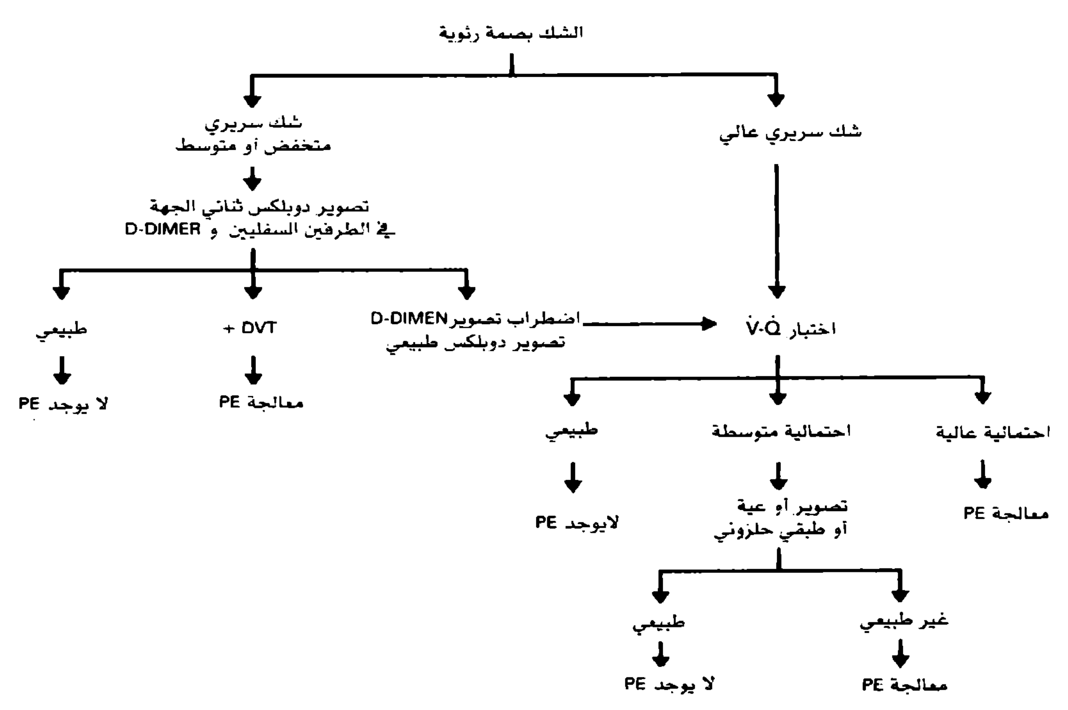
يتم استخدام دراسة التهوية-الإرواء ventilation-perfusion scanning بشكل شائع في تقييم المرضى من أجل الـ PE. يتم استنشاق عناصر فعالة شعاعياً وحقنها وريدياً من أجل رؤية المناطق الرئوية التي تتهوى وتتروى، بالترتيب. في الحالة الطبيعية، يكون التهوية

والتروية في شدفة رئوية ما متناسباً. وعند وجود الـ PE، ينخفض معدل الإرواء في الرئة في حين أن معدل التهوية يبقى طبيعياً. إن مخطط تهوية-إرواء طبيعي يؤدي إلى استبعاد تشخيص الـ PE، مع دقة تبلغ 100٪ تقريباً. في حين أن مخطط التهوية-الإرواء عالي الاحتمالية ( مخطط تهوية طبيعي مع مخطط إرواء يظهر ضعف إرواء شدفي أو أكبر) يكون عالي النوعية (<90٪) لوجود الـ PE، خاصة إذا كان الشك السريري عالياً. في حين أن مخطط التهوية الإرواء متوسط الاحتمالية يكون غير مشخص، وحسب الشك السريري قد يكون الـPE موجوداً لدى حوالي 40٪ من المرضى ذوي هذا النمط غير المحدد من المخطط. لذلك يحتاج مثل هؤلاء المرضى إلى المزيد من التقييم. ويجرى ذلك عادة باستخدام تصوير الأوعية الرئوية. وقد تم طرح العديد من البدائل لتصوير الأوعية الرئوية. وعند المريض المستقر، يمكن إجراء دراسات متعاقبة بالدوبلكس للطرفين السفليين خلال فترة 10 أيام. وعند عدم ظهور دلائل تطور DVT، تكون معالجة الـ PE غير ضرورية، بسبب أن المعالجة تهدف إلى منع تشكل الخثرات الناكسة وليس إلى معالجة الانصمام. يعتبر التصوير CT عالي السرعة بعد حقن مادة ظليلة وريدياً اختباراً عالي الحساسية والنوعية لتشخيص الصمة في الشرايين الرئوية الدانية، إلا أن الصمات القاصية أكثر لا يمكن كشفها بموثوقية بهذه الطريقة. وبشكل أكثر حداثة، تبين أن تصوير الأوعية الرئوية بالرنين المغناطيسي يشكل وسيلة حساسة ونوعية جداً ويمكن أن تعوض عن تصوير الأوعية التقليدي. ويظهر في الشكل 13-4 مخططاً لمقاربة مريض مشكوك بإصابته بـ PE.

قد يكون تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مفيداً لدى مرضى الـ PEs أحياناً. يمكن تمييز الخثرة في الحجرات القلبية اليمنى أو في الشرايين الرئوية الدانية القريبة. كما يمكن تقييم درجة الإصابة الهيمودناميكية للبطين الأيمن، ويمكن تمييز الحالات الأخرى التي تحاكي الـ PE (احتشاء البطين الأيمن، السطام التاموري). وما عدا ذلك، يلعب تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية دوراً ثانوياً في تشخيص الـ PE.

تعتبر معالجة الـ PE مشابهة للمعالجة الموصوفة سابقاً في تدبير الـ DVT، وذلك بواسطة البدء السريع بالهيبارين يتلوه المعالجة بالوارفارين. وقد تبين أن الـ LMWHs تعتبر آمنة وتمتلك نفس فعالية الهيبارين غير المجزأ في معالجة مرضى الـ PE المستقرين هيموديناميكياً. وعندما يكون الشك السريري بالـ PE مرتفعاً، يجب البدء بالمعالجة المضادة للتخثر فوراً قبل إجراء الاختبارات التشخيصية المميزة. يؤدي الهيبارين إلى زيادة تأثير الأنتي ترومبين III داخلي المنشأ، وبالتالي يمنع تشكل المزيد من الخثرات ويسمح لآلية انحلال الخثرة داخلية المنشأ بأن تزيل الانصمام. ولا تعتبر الفترة المثالية للعلاج واضحة لدى جميع المرضى، لكن يبدو أن فترة 6 أشهر من المعالجة تؤدي إلى خفض خطورة الـ PE الناكسة بالمقارنة مع 6 أسابيع من المعالجة. وكما هو الأمر في الـ DVTs، يحتاج المرضى ذوي الحالات المؤهبة المستمرة إلى معالجة طويلة الأمد أو مدى الحياة.

أحياناً، نحتاج إلى معالجات بديلة عندما يكون هنالك مضاد استطباب للمعالجة المضادة للتخثر أو تكون هذه المعالجة غير مؤثرة في معالجة أو منع الصمات الناكسة المتكررة وعند المرضى المصابين بـ PEs كتلي، أو عدم استقرار هيموديناميكي أو صدمة قلبية المنشأ واضحة، تؤدي المعالجة الحالة للخثرة بالستريبتوكيناز أو اليوروكيناز أو مفعل البلاسمينوجين من النمط النسيجي إلى تسريع حل الصمة. وفي تجربة كبيرة وحديثة، أدت المعالجة الحالة للخثرة أيضاً إلى خفض معدل الوفيات لدى المرضى المصابين بـ PEs حاد مع عدم استقرار هيموديناميكي مرافق. في حين لم تؤدي المعالجة الحالة للخثرة لدى مرضى الـ PEs المستقرين هيموديناميكياً إلى خفض معدل الوفيات. ويجب الموازنة بين الفوائد الفعالة لعملية الانحلال الأسرع للصمة الخثارية مع زيادة خطورة حدوث النزف المرافقة لهذه المعالجة.




الشكل 13-4: تقييم تشخيصي عند الشك بالصمة الرئوية (PE)

لذلك لا يبدو من الضروري استعمال المعالجة الحالة للخثرة بشكل روتيني لدى مرضى الـ PE. ولدى المرضى غير المستقرين والذين يملكون مضادات استطباب للمعالجة المضادة للتخثر أو الحالة للخثرة، يجب اللجوء إلى استئصال الصمة عبر تقنيات القثطرة عبر الجلد أو بواسطة عمليات جراحة مفتوحة. وقد يؤدي مثل هذه المعالجات إلى تحسن دراماتيكي في حالة المريض، لكنها لا تؤدي إلى منع حدوث الحوادث الصمية الخثارية الناكسة. وفي هذه الحالات عندما يعتقد بأن الصمة نشأت في الطرفين السفليين، يمكن وضع فلتر في الأجوف السفلي ويكون فعالاً في إنقاص الصمات الرئيسية الناكسة. ويجب اللجوء إلى هذه الفلاتر لدى المرضى المستقرين ذوي مضادات الاستطباب للمعالجة المضادة للتخثر. ولدى المرضى الذين تنكس لديهم الـ PEs بالرغم من المعالجة المضادة للتخثر الكافية. وفي هذه الزمرة الأخيرة من المرضى، يجب الاستمرار بالمعالجة المضادة للتخثر لأن هذه الفلاتر يمكن أحياناً أن تصاب بالتخثر. وبالتالي تؤدي إلى وذمة ساق مزمنة ثنائية الجانب.

تشكل الوقاية العلاج الأكثر فعالية للآفة الصمية الخثارية. ويمكن لدى المرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة بالـ DVT أو PE (المرضى في وحدة العناية المركزة، المرضى الخاضعين لجراحة كبيرة، المرضى ذوي البدء الحديث للشلل) أن تؤدي المعالجة الوقائية بالهيبارين غير المجزأ تحت الجلد (5000 وحدة/12 ساعة) أو LMWHs (مثل الإينوكسابارين 30 ملغ مرتين يومياً) إلى خفض فعال لهذه الخطورة. ولدى المرضى ذوي مضادات الاستطباب لمثل هذه المعالجة (بعد جراحة عصبية أو عند وجود نزف فعال)، يمكن لاستخدام الجوارب الضاغطة أن يشكل بديلاً مقبولاً.

## الآفة الوعائية الرئوية:

### فيزيولوجية فرط التوتر الرئوي:

يعتبر الجهاز الوعائي الرئوي جهاز منخفض المقاومة عالي السعة، ويقوم بوظيفته تحت ضغط منخفض نسبياً (الجدول 13-6). إن القيم الطبيعية للضغط الانقباضي الشرياني الرئوي والضغط الوسطي تبلغ أقل من 30 مملز وأقل من 20 ملمز، بالترتيب. وتؤدي الآفات التي تصيب هذا الجهاز إلى تبديل اضطراب التبادل الغازي عبر الأسناخ الرئوية وتسبب زيادة في الضغط الشرياني الرئوي مع التأثيرات الناتجة المحددة لوظيفة البطين الأيمن. وكنتيجة للطبيعة المفرطة للشبكة الشعرية الرئوية وقدرة الجهاز الوعائي الرئوي على التمدد، يكون الجهاز الرئوي قادراً على تحمل مقادير هامة من الزيادة في الجريان الدموي مع درجة خفيفة أو حتى دون أي درجة من ارتفاع الضغط الرئوي. وبالتالي، غالباً ما يكون فرط التوتر الرئوي ناجماً عن زيادة المقاومة الوعائية الرئوية.

يتم ترتيب الجهاز الشعري الرئوي بشكل فردي بحيث يحقق الحد الأعلى من التبادل بين الأكسجين وثاني أكسيد الكربون عبر الغشاء الشعري السنخي. وكثيراً ما تختلط الآفات المترافقة مع فرط التوتر الرئوي بضعف التبادل الغازي السنخي مع ما ينجم عن ذلك من نقص أكسجة، ولايكون ذلك نتيجة مباشرة لآفة وعائية رئوية بل يكون نتيجة

**الجدول 13-6: القيم الطبيعية للهيموديناميكيات الوعائية الرئوية لدى البالغين**

| الضغط الشرياني الرئوي | |
|---|---|
| انقباضي | 15-30 مملز |
| انبساطي | 3-12 ملمز |
| وسطي | < 20 ملمز |
| الضغط الإسفيني الشعري الرئوي | ؟ 20 ملمز |
| المقاومة الوعائية الرئوية | 20-30 اداين/ثا/سم-5 |

لآفة رئوية مستبطنة بدئية. وقد يؤدي الامتلاء والانسداد الوعائي الرئوي (الذي قد يكون ثانوياً لفرط التوتر الرئوي) إلى المزيد من التناقص في السعة المنتشرة للرئتين وبسبب عدم توافق بين التهوية والإرواء، مما يؤدي إلى مساهمتها في نقص أكسجة الدم.

و بسبب الضغط المنخفض للجهاز الرئوي الطبيعي، غالباً ما يجري البطين الأيمن عادة الحد الأدنى من الوظيفة التقلصية. ويعتبر ارتفاع الضغط الرئوي هاماً بشكل أساسي من ناحية تأثيره على الوظيفة البطينية اليمنى. وعند مواجهة زيادة حادة في الضغط الرئوي، يكون البطين الأيمن قادراً على إنشاء ضغط انقباضي يتجاوز 40-50 ملمز دون أن يصاب بالقصور. ويؤدي التطور الأكثر بطأً لفرط التوتر الرئوي إلى ضخامة في البطين الأيمن مع تطور قدرة البطين الأيمن على إنشاء ضغوط تساوي أو تتجاوز الضغط الجهازي. إن فرط التوتر الرئوي الحاد أو المزمن يمكن أن يؤدي إلى قصور بطين أيمن. وبسبب تكافل عمل البطين الأيمن والأيسر يمكن لارتفاع الضغوط الرئوية أن يؤثر أيضاً على وظيفة البطين الأيسر. وعندما يتوسع البطين الأيمن، ينحني الحاجز بين البطينين نحو جوف البطين الأيسر. وبالتالي ينقص من حجم الضربة في البطين الأيسر ومطاوعته، مؤدياً إلى حدوث قصور بطين أيسر.

### أسباب فرط التوتر الرئوي:

يظهر الجدول 13-7 مراجعة لأسباب فرط التوتر الرئوي، مرتبة حسب الآلية الإمراضية. وبالرغم من إمكانية تحمل الزيادات في الجريان الدموي الرئوي بشكل جيد، إلا أن الزيادات طويلة الأمد أو الشديدة في الجريان يمكن أن تؤدي إلى فرط توتر شرياني، كما يحدث في الآفات القلبية الخلقية مع تحويلة أيسر-أيمن. وفي فرط التوتر الوريدي الرئوي، يكون ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي تالياً لارتفاع الضغط الوريدي الرئوي، وذلك في الأغلب نتيجة لقصور البطين الأيسر أو آفة الدسام التاجي. ويعكس فرط التوتر الرئوي الارتكاسي تقبضاً وعائياً شريانياً، وغالباً ما يكون نتيجة لنقص الأكسجة. كما أن الشذوذات في الشرينات والشرايين الرئوية تتضمن زمرة كبيرة من الاضطرابات يكون فيها للآفة الصمية الخثارية الرئوية وفرط التوتر الرئوي البدئي (PPH) أهمية قصوى.

**الجدول 13-7: أسباب فرط التوتر الرئوي**

**زيادة الجريان الرئوي:**
الفتحة بين الأذينتين أو البطينين
بقاء القناة الشريانية
تحويلات شريانية وريدية محيطية

**ارتفاع الضغط الوريدي الرئوي:**
قصور البطين الأيسر
التضيق التاجي
القصور التاجي
الخثار الوريدي الرئوي

**شذوذات في الشرايين والشرينات الرئوية:**
الآفة الصمية الرئوية
آفة رئوية برانشيمية (مثل التليف، COPD)
تضيق الشريان الرئوي
فرط التوتر الرئوي البدئي
سمي (كروتالاريا، ل-تريبتوفان، فينفلورامين)
المرتبطة بالـ HIV
الآفات الوعائية (مثل التصلب الجهازي، SLE)

**تقبض وعائي رئوي ارتكاسي:**
نقص الأكسجة (كما في المرتفعات العالية)
الحماض
متلازمات نقص التهوية (انقطاع التنفس أثناء النوم، آفة عصبية عضلية)

COPD- الداء الرئوي الانسدادي المزمن، HIV- حمة عوز المناعة البشرية، SLE- الذئبة الحمامية الجهازية

## التظاهرات السريرية:

بغض النظر عن سببية فرط التوتر الرئوي، تكون التأثيرات الهيموديناميكية الناتجة والعلامات السريرية والأعراض المتعلقة بارتفاع الضغط الرئوي المزمن متشابهة. لكن في فرط التوتر الرئوي الثانوي، كثيراً ما تسيطر الحالة المستبطنة على الصورة السريرية.

تشكل الزلة التنفسية الجهدية والتعب أعراضاً باكرة لفرط التوتر الرئوي. ومع تقدم الآفة، يكثر حدوث ألم صدري شبيه بالخناق وغالباً ما يكون نتيجة لنقص تروية تحت شغافية تصيب البطين الأيمن. كثيراً ما نشاهد حالة ما قبل الغشي أو الغشي الجهدي، ويفترض أنه ينجم عن تناقص نتاج البطين الأيسر. كما يكثر حدوث بحة الصوت نتيجة لانضغاط العصب الحنجري الراجع الأيسر بين الأبهر والشريان الرئوي الأيسر المتوسع (متلازمة أورتنر). يمكن للفحص السريري أن يظهر دلائل لفرط التوتر الرئوي (مثل P2 عالي اللحن، نبضان شرياني رئوي مجسوس) أو فرط حمل ضغط البطين الأيمن أو قصور واضح (ارتفاع البطين الأيمن، S3 للجانب الأيمن، ارتفاع الضغط الوريد الوداجي، وذمة محيطية).

يمكن للتقييم المخبري أن يظهر دلائل على المرض المستبطن. وكثيراً ما يكون هنالك نقص أكسجة، إلا أنه غالباً ما يكون خفيفاً لدى مرضى PPH. ولدى مرضى اعتلال الشريان الرئوي المتقدم، يمكن لصورة الصدر الشعاعية البسيطة أن تظهر سيطرة الشرايين الرئوية المركزية مع توقف الأوعية المحيطية (تقليم وعائي vascular pruning) بالإضافة إلى توسع أذينة وبطين أيمن. ويظهر تخطيط القلب الكهربائي ضخامة بطين أيمن عندما يكون الضغط الشرياني الرئوي الوسطي أعلى من 40 ملمز. كما أن دلائل ضخامة الأذينة اليمنى تكون شائعة أيضاً. ويعطي تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية معلومات هامة حول حجم ووظيفة البطين الأيمن والأيسر. ويمكن أن يميز الآفات الخلقية والدسامية، ويؤمن وسائل لقياس الضغط الشرياني الرئوي. يتم وضع التشخيص الأكيد لفرط التوتر الرئوي خلال قثطرة القلب الأيمن مع القياس المباشر للضغط الشرياني الرئوي.

## فرط التوتر الرئوي البدئي:

يشكل فرط التوتر الرئوي البدئي primary pulmonary hypertension (PPH) حالة فرط توتر رئوي بدون أي سبب واضح. وهي آفة نادرة نسبياً تتميز إمراضياً بحدوث تقبض وعائي مع تكاثر للنسيج الوعائي وخثار موضع. يمكن أن تحدث في أي عمر تقريباً. إلا أن أغلب المرضى يكونون في العقد الثالث أو الرابع من العمر. ولدى تعداد البالغين، تكون إصابة النساء أكثر شيوعاً من الرجال، لكن لا يبدو وجود مثل هذا التمايز بين الجنسين في مرحلة الطفولة. وقد تم وصف حالات عائلية للإصابة، مما يوجه نحو احتمال التأهب الوراثي. إلا أن أغلب الحالات لا تكون عائلية، وهنا يبدو آن العوامل البيئية تلعب دوراً هاماً. يتم دعم وجهة النظر هذه بملاحظة شذوذات مماثلة لـ PPH وصفت بعد التعرض لعناصر مثل ل-تريبتوفان والكوكايين والأدوية المسببة للقمه وكذلك لدى مرضى حمة عوز المناعة البشرية المكتسب (HIV).

يبدو أن الأذية الوعائية المؤدية إلى تبدل الوظيفة البطانية مع الزيادة الناتجة في المقوية المحركة الوعائية تلعب دوراً إمراضياً هاماً. وقد يتواسط ذلك زيادة في الإنتاج البطاني لعوامل مقبضة وعائياً (الترومبوكسان A2 والإندوتيلين) أو تناقص في العوامل الموسعة وعائياً (البروستاسيكلين وأوكسيد النتريك). وهي شذوذات وصفت لدى مرضى الـ PPH. بالإضافة إلى ذلك، يسمح الترومبوكسان A2 بالتصاق الصفيحات، وهو تأثير يعاكسه أوكسيد النتريك والبروستاسيكلين. لذلك يمكن للتوازن بين هذه العوامل أن يؤدي إلى بيئة قبيل خثارية موضعة ويكون مسئولاً عن تطور التخثر الرئوي الموضع المشاهد لدى مرضى PPH.

يعتبر إنذار المرضى المصابين بالـ PPH محتفظاً به ويرتبط مباشرة مع شدة فرط التوتر الرئوي ومستوى إصابة وظيفة البطين الأيمن. ويبلغ وسطي البقيا الكلي 2-3 سنوات من وقت التشخيص.

## معالجة فرط التوتر الرئوي:

بسبب الدور الإمراضي للخثار الوعائي الرئوي لدى مرضى PPH، تستطب المعالجة المزمنة المضادة للتخثر وقد تفيد في البقيا. ولدى المرضى الذين ينخفض التوتر الشرياني الرئوي لديهم بشكل حاد استجابة للتأثير الموسع الوعائي للأدينوزين أو أحد حاصرات أقنية الكالسيوم، تكون المعالجة الموسعة وعائياً طويلة الأمد مفيدة كما يبدو، وتترافق أحياناً مع انخفاضات دراماتيكية في الضغوط الرئوية. ويمكن تحقيق المعالجة الموسعة وعائياً المزمنة باستخدام أحد حاصرات أقنية الكالسيوم الفموية (مثل النيفيديبين، الديليتيازم)، أو أوكسيد النتريك

الإنشاقي، أو تسريب وريدي مستمر، أو استنشاق الإيبوبروستينول (بروستاسيكلين)، أو استخدام البونسيتان (معاكس لمستقبل الإندوتيلين). وقد تبين أن الإيبوبروستينول يؤدي إلى تناقص الأعراض، وزيادة السعة الجهدية وخفض نسبة الوفيات لدى مرضى الـ PPH. ولدى المرضى الذين تتطور لديهم الإصابة بالرغم من المعالجة الموسعة وعائياً الهجومية، يمكن اللجوء إلى عملية زرع الرئة أو زرع القلب والرئة.

توجه معالجة فرط التوتر الرئوي الثانوي نحو علاج السبب المستبطن. حيث أن معالجة الآفة القلبية الدسامية وقصور البطين الأيسر والتحويلات داخل القلبية يمكن أن تؤدي إلى عودة الضغط الرئوي إلى قيمة قريبة من الطبيعي. وغالباً ما يتظاهر المرضى المصابين بهذه الحالات بنقص أكسجة على الراحة أو جهدي، وكذلك المرضى المصابين بآفات رئوية مستبطنة، وتؤدي المعالجة بتعويض الأكسجين إلى خفض التوتر الرئوي وتحسين وظيفة البطين الأيمن عبر إنهاء التقبض الوعائي الرئوي المحدث بنقص الأكسجة. هنالك العديد من حالات فرط التوتر الرئوي الثانوي (مثل المرافقة لـ HIV، والذئبة الحمامية الجهازية والتصلب الجهازي) تملك مشابهات إمراضية لـ PPH. وتشير الدراسات البدئية إلى أن الإيبوبروستينول يمكن أن يحرض تحسناً هيموديناميكياً ووظيفياً لدى هؤلاء المرضى. ولسوء الحظ، لا يبدو أن المعالجة الهادفة إلى خفض التوتر الرئوي تعتبر مفيدة في معظم الأشكال الأخرى من فرط التوتر الرئوي الثانوي. ولدى مرضى الآفة الصمية الخثارية الرئوية، يزول معظم الـ PEs بشكل كامل مع الوقت، ويتطور فرط التوتر الرئوي الثانوي لدى أقل من 2٪ من الحالات. ويعتبر المرضى الذين يتطور لديهم آفة صمية خثارية رئوية مزمنة مع ما ينتج عنها من قصور قلب أيمن مرشحين لاستئصال بطانة الشريان المتخثرة، والذي يعني استئصال الصمة المتعضية. تبلغ نسبة الوفيات في هذه العملية 5-10٪. لكن، عندما تكون هذه العملية ناجحة، يبدأ فرط التوتر الرئوي بالتحسن خلال الأشهر القليلة الأولى بعد العملية وتتحسن نوعية حياة المريض بشكل واضح.

## ارتفاع الضغط:

يعتبر ارتفاع الضغط Hypertension واحد من أكثر المشاكل الصحية التي تواجه الأمم الصناعية كما يستمر بكونه عامل أساسي في حدوث CAD والصدمة وقصور القلب والقصور الكلوي، والوفاة الناجمة عن هذه الأسباب. وحيث أن ارتفاع الضغط غير المختلط يعتبر حالة لا عرضية، لذلك لا ينتبه العديد من المرضى إلى وجوده. وقد أدت حملات المنظمات الطبية الوطنية إلى رفع الوعي السكاني، كما أن المسح الكتليللمرضى أدى إلى زيادة تمييز المشكلة بحيث أصبح هنالك حالياً أقل من 30 ٪ من مرضى ارتفاع الضغط فقط غير دارين بالتشخيص. وقد أدى ذلك إلى انخفاض واضح في معدلات الوفاة بسبب الصدمة والـ CAD. ورغم ذلك، يتلقى 50 ٪ فقط من مرضى ارتفاع الضغط العلاج، و30 ٪ فقط يكون الضغط مضبوطاً لديهم ضمن المستويات المثالية. وبسبب الطبيعة غير العرضية لهذا المرض (على الأقل حتى تبدأ الأعراض بالظهور) والتأثيرات الجانبية المتكررة المرافقة للمعالجة، يشكل قرار بدء العلاج الدوائي والمطاوعة المستمرة لخطة علاجية تحدياً مستمراً.

**الجدول 13-8: تصنيف الضغط الدموي لدى البالغين**

| التصنيف | BP الانقباضي | | BP الانبساطي |
|---|---|---|---|
| طبيعي | 120 > | و | 80 > |
| قبيل ارتفاع الضغط | 120–139 | أو | 80–89 |
| المرحلة 1 من ارتفاع الضغط | 140–159 | أو | 90–99 |
| المرحلة 2 من ارتفاع الضغط | 160 ≤ | أو | 100 ≤ |

BP- الضغط الدموي (ملمز)

كما عرّفنا سابقاً، يكون ارتفاع الضغط الشرياني موجوداً عند بالغ (العمر ≥ 18 سنة) إذا كان الضغط الدموي الانقباضي أعلى أو يساوي 140 ملمز أو كان الضغط الدموي الانبساطي أعلى أو يساوي 90 ملمز. وتبعاً لهذا التعريف، هنالك أكثر من 50 مليون أمريكي بالغ مصاب بارتفاع الضغط. وهذا التعريف يعتبر اعتباطياً نوعاً ما، حيث أنه لا يشتق من أية معلومات إمراضية بل من دراسة مجال الضغوط في التعداد السكاني وخطورات الإمراضية والوفيات المرافقة. وعوضاً عن ذلك، تقوم التعريفات الحديثة بوضع حس سريري بسبب الخطورة طويلة الأمد للإمراضية والوفيات القلبية التي ترتفع بشكل واضح بعلاقة مباشرة مع الزيادة في الضغط الدموي.

يمكن تصنيف ارتفاع الضغط إلى عدة مراحل تعكس شدة الارتفاع في الضغط الدموي (الجدول 13-8). وعندما يكون هنالك تناقض بين تصنيف الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي، يجب استخدام التصنيف الأعلى لتحديد صنف ارتفاع الضغط لدى المريض. ولا يعتمد تشخيص ارتفاع الضغط بشكل عام على قياس ارتفاع الضغط لمرة واحدة، بل يعكس نمط من ارتفاع الضغط الدموي مع الحصول على قيم مرتفعة بشكل غير طبيعي في قياسين منفصلين على الأقل. إن الضغط الدموي الطبيعي لدى الأطفال والنسوة الحوامل يكون منخفضاً نسبياً، رغم أنه يجب اتباع الحذر عند وضع التشخيص السابق لارتفاع الضغط لدى الأطفال والمراهقين لأن الضغط الدموي غالباً ما يعود إلى طبيعته في مرحلة البلوغ.

تزداد نسبة حدوث ارتفاع الضغط مع تقدم العمر وتكون أكثر شيوعاً لدى الأفارقة الأمريكيين منه لدى البيض. كما أنه يكون أكثر شيوعاً لدى الرجال الصغار بالسن منه لدى النساء، إلا أن هذا الاختلاف بين الجنسين يزول بعد عمر الـ 55 سنة وينقلب بعد عمر الـ75 سنة. وبالرغم من التطورات في معالجة ارتفاع الضغط، إلا أن معظم الحالات ما تزال غير معروفة السبب. وفي 90-95٪ من المرضى، لا نجد سبباً واضحاً لارتفاع الضغط ويتم تصنيف المرضى ضمن زمرة ارتفاع الضغط البدئي أو الأساسي primary or essential. يكثر حدوث الأنماط العائلية من ارتفاع الضغط البدئي مما يشير إلى أهمية العوامل المورثية، وقد أدت الجهود المبذولة في مجال تمييز المحددات المورثية إلى اتهام العديد من المورثات في إمراضية ارتفاع الضغط، ومنها طفرة توأمية في مورثات 11بيتا-هيدروكسيلاز/ألدوستيرون سينثيتاز (فرط ألدوستيرون الدم المعالج بالستيروئيدات القشرية السكرية)، وطفرة في الوحدة الفرعية بيتا في قناة الصوديوم الظهارية الحساسة للأميودارون (متلازمة ليدل).

وطفرات الشطب وسوء التفسير في عائلة WNK لكيناز السيرين-تيرونين (النمط II لنقص ألدوستيرون الدم الكاذب). وجميع هذه الطفرات (رغم كونها نادرة) تؤدي إلى إظهار ارتفاع الضغط، عبر تبديل عود امتصاص الملح والماء في الكلية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للعوامل البيئية أن تلعب دوراً هاماً وتتضمن البدانة واستهلاك الكحول ونمط الحياة الهادئة والوارد من الملح. وهنالك آليات إمراضية مفترضة تتضمن احتباس الصوديوم بولياً بشكل مكثف. وفرط فعالية الجهاز العصبي الودي وزيادة الرينين-أنجيوتانسين. والتبدلات في البطانة الوعائية. وقد تنجم هذه الآلية الأخيرة عن انخفاض في المواد المرخية وعائياً المشتقة من البطانة (مثل أوكسيد النتريك) أو زيادة المواد المقبضة وعائياً المشتقة من البطانة (مثل الإندوتيلين). هنالك العديد من هذه العوامل يمكن أن تتواجد لدى شخص ما ويمكن أن تتواسط استجابة رافعة للضغط عبر التبدلات في حجم الدم الجائل و/أو تقبض العضلات الملس الوعائية و/أو الضخامة الوعائية. وفي حوالي 5 ٪ من مرضى ارتفاع الضغط، يكون لضغط الدموي المرتفع نتيجة مباشرة لآفة أخرى (الجدول 13-9).

**الجدول 13-9: الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط:**

**كلوية:**

آفة بارانشيمية كلوية (التهاب كبب وكلية، داء عديد الكيسات، اعتلال كلية سكري)

آفة وعائية كلوية (تضيق شريان كلوي، سوء تصنع عضلي ليفي، التهاب أوعية)

**غدية صماوية:**

قصور أو فرط نشاط الدرق

فرط نشاط جارات الدرق

الفرط القشري الكظري (متلازمة كوشينغ، الألدوستيرونية البدئية)

ورم القواتم

الهرمونات خارجية المنشأ (مانعات الحمل الفموية، الإعاضة بالاستروجين)

**اضطرابات عصبية:**

أورام دماغية، انقطاع التنفس أثناء النوم، أذيات الحبل الشوكي، التسمم بالرصاص، البورفيريا

**محدثة بالشدة:**

الألم، القلق، نقص سكر الدم، تناذر سحب الكحول، بعد العمليات الجراحية

**سمية/دوائية:**

الكحول واستخدام المخدرات، NSAIDs، الإفدرين، الستيروئيدات القشرية، مثبطات المونو أمينو أوكسيداز

**متعددة:**

تضيق مخرج الأبهر

متلازمة الكارسينوئيد

الحمل

NSAIDs= الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية

## تقييم مريض ارتفاع الضغط:

يجب أن يتضمن التقييم البدئي لمريض مصاب بارتفاع ضغط أخذ قصة مرضية شاملة مع فحص سريري كامل مع عدد محدود من الدراسات المخبرية. وتتضمن أهداف هذه المقاربة تقييم وجود وشدة أذية محدثة بارتفاع الضغط في أعضاء هدفية. وتحديد العوامل السريرية التي قد تؤثر على اختيار المعالجة (قصور كلوي، قصور قلب)، وتحديد وجود عوامل خطورة قلبية وعائية أخرى. وتمييز المرضى ذوي الأسباب الثانوية ( وبالتالي العكوسة) المعروفة لارتفاع الضغط. إن ارتفاع الضغط بحد ذاته نادراً ما يكون عرضياً. لكن هنالك أعراض يمكن أن تعزى للضغط الدموي المرتفع وتتضمن الصداع (عادة قفوي) وتشوش الرؤية، والتعب، والدوار، والرعاف والزلة والألم الصدري. وفي ارتفاع الضغط الثانوي، قد تتطور أعراض نوعية تعطي مؤشرات للسبب المستبطن لارتفاع الضغط الدموي. وتتضمن الأمثلة هنا الضعف وتعدد البيلات والتشنجات العضلية الناجمة عن نقص بوتاسيوم الدم في فرط ألدوستيرون الدم البدئي. وزيادة الوزن وعدم الاستقرار العاطفي في متلازمة كوشينغ، والصداع والخفقان وفرط التعرق لدى مرضى ورم القواتم. وفي حالات ارتفاع الضغط المزمن أو الشديد، قد تتطور أعراض أذية الأعضاء وتتضمن أعراض قصور القلب الاحتقاني والـ CAD والحادث الوعائي الدماغي وتبولن الدم وتسلخ الأبهر. وهنالك ميزات هامة أخرى في القصة تتضمن قصة استخدام للكحول، استخدام أدوية موصوفة وغير موصوفة طبياً (مانعات الحمل الفموية، ستيروتيدات بنائية)، والوارد الغذائي من الصوديوم، وقصة عائلية لارتفاع الضغط.

بعد تأكيد وجود ارتفاع الضغط، يجب أن يقوم الفحص السريري بالتركيز على تمييز دلائل حدوث أذية في عضو انتهائي. يجب فحص الضغط الدموي والنبض في كلا الذراعين ومقارنته مع الضغط الدموي في الساقين لاستبعاد تشخيص تضيق مخرج الأبهر. كما يجب إجراء فحص دقيق لقعر العين من أجل إجراء تقييم بصري مباشر لامتداد الأذية الوعائية وتصنيف شدة آفة ارتفاع الضغط بالاعتماد على التبدلات في الشبكية (اعتلال الشبكية بارتفاع الضغط hypertensive retinopathy). حيث أن التشققات AV وتبدلات سلك النحاس في الشرينات تعتبر مميزة لاعتلال الشبكية الخفيف (الدرجة I وII). في حين أن النزوف الشبكية والنتحات (الدرجة III) ووذمة الحليمة (الدرجة IV) تعكس آفة شديدة وربما مهددة للحياة. ويجب ملاحظة وجود دلائل على ضخامة أو قصور البطين الأيسر. كما أن إجراء فحص وعائي شامل يفيد في تمييز وجود آفة سباتية أو PVD. ويجب الإصغاء بدقة للنفخات البطنية (تعكس احتمال وجود تضيق شريان كلوي). كما يجب إجراء فحص عصبي بحثاً عن دلائل صدمات سابقة.

يجب أن يتضمن المسح المخبري البدئي قياس شوارد الدم لتمييز الآفات الاستقلابية الفعالة المرافقة للأسباب الثانوية لارتفاع الضغط. كما يجب تقييم قياسات الوظيفة الكلوية ( مستويات أزوت البولة الدموية والكرياتينين) وفحص البول، حيث أن الشذوذات في الوظيفة الكلوية يمكن أن تعكس إما آفة كلوية بدئية كسبب لارتفاع الضغط أو آفة كلوية ثانوية ناجمة عن ارتفاع ضغط بدئي. ويفيد قياس مستويات الغلوكوز والشحوم بعد الصيام في المصل في تمييز عوامل خطورة قلبية وعائية أخرى. يجب إجراء تخطيط قلب كهربائي وتقييمه بحثاً

عن دلائل على ضخامة بطين أيسر أو احتشاء قلبي سابق. وقد يكون تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مفيداً لدى مرضى انتقائيين بغرض إجراء تقييم إضافي لتأثيرات ارتفاع الضغط على القلب.

قد نلاحظ أحياناً مقادير كبيرة من الارتفاع في الضغط الشرياني (>200 ملمز انقباضي و/أو > 120 ملمز انبساطي) لدى مرضى لا عرضيين ويصنف هؤلاء المرضى ضمن مرضى *ارتفاع الضغط الشرياني المتسارع* *accelerated* *أو ارتفاع الضغط العاجل* *hypertensive urgency* وهم بحاجة إلى البدء بالمعالجة الخافضة للضغط بهدف خفض الضغط الدموي خلال عدة ساعات أو عدة أيام. إلا أن هذه الحالات من ارتفاع الضغط تترافق عادة مع أعراض الأذية الحادة لعضو انتهائي. وقد يحدث كلاً من التخليط والتبدلات البصرية والاختلاجات والصداع ووذمة الحليمة كتظاهرات لاعتلال الدماغ بارتفاع الضغط. كما قد تحدث الوفاة نتيجة للنزف داخل القحف. يمكن للخناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية الحاد أو قصور البطين الأيسر أن تساهم في ارتفاع الضغط العويص. وقد يؤدي التهاب الكبب والكلية بارتفاع الضغط إلى حدوث بيلة بروتينية وبيلة مدماة وقصور كلوي حاد. وعندما تكون هذه الاختلاطات موجودة، تسمى الحالة *بارتفاع الضغط الخبيث* *malignant* *أو ارتفاع الضغط الإسعافي* *hypertensive emergency*. ويحتاج هؤلاء المرضى إلى قبول في المشفى ومعالجة هادفة إلى خفض الضغط الدموي الفوري. وقد تزول الأذية الحادة في الأعضاء بعد المعالجة الهجومية لارتفاع الضغط.

## الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط:

يمكن اكتشاف سبب ثانوي لارتفاع الضغط لدى حوالي 5 ٪ من المرضى. وتفيد المظاهر السريرية في تمييز هؤلاء المرضى، والذين يحتاجون إلى المزيد من البحث المكثف عن السبب. هنالك موجودات بالقصة المرضية والفحص السريري (كما وصفنا سابقاً) يمكن أن تشير إلى تشخيص معين. وغالباً ما يكون المرضى المصابين بارتفاع ضغط ذو بدء حديث والذين هم بعمر أصغر من 30 سنة أو أكبر من 55 سنة لديهم احتمالية أكبر لوجود سبب مستبطن عكوس. كما أن المرضى المصابين بارتفاع ضغط معند غير مسيطر عليه بالرغم من الأدوية الخافضة للضغط المختلفة يحتاجون إلى المزيد من التقييم، وكذلك هم المرضى المصابين بقصة ارتفاع ضغط شرياني خاضع للسيطرة عليه بشكل جيد وتطورت لديهم حالة ازدياد مفاجئ في الضغط الدموي. وتظهر في الجدول 13-9 قائمة بأكثر الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط الدموي شيوعاً. هنالك عدة عوامل تتدخل في فشل السيطرة الجيدة على الضغط الدموي بالرغم من الخطط العلاجية المتعددة. وربما أن السبب الأكثر شيوعاً للفشل هو عدم المطاوعة الطبية. يمكن لزيادة الوارد من الملح أن تؤدي إلى تسارع ارتفاع الضغط. كما أن هنالك العديد من الأدوية التي تتداخل مع فعالية الأدوية الخافضة للضغط. وتتضمن مانعات الحمل الفموية والستيروئيدات القشرية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وأدوية الرشح الحاوية على الإفدرين أو مماثلات الودي. ويجب استبعاد هذه العوامل قبل البدء بالعمل الشاق للبحث عن أسباب ثانوية لارتفاع الضغط.

### ارتفاع الضغط الكلوي الوعائي:

يعتبر ارتفاع الضغط الكلوي الوعائي renovascular hypertension مسئولاً عن 1-2 ٪ من حالات ارتفاع الضغط وهو الشكل الثانوي الأكثر شيوعاً للآفة. وترتبط الفيزيولوجيا المرضية لهذا الداء مع تضيق هام من الناحية الهيموديناميكية في الشريان الكلوي. يؤدي التناقص الناتج في الجريان الدموي الكلوي إلى تحريض زيادة في تحرير الرينين من الكلية ناقصة الإرواء وبالتالي زيادة في إنتاج الأنجيوتانسين II. يعتبر الأنجيوتانسين II مقبضاً وعائياً فعالاً كما يؤدي إلى تحريض تحرر الألدوسترون من الغدة الكظرية، مؤدياً إلى احتباس الصوديوم والماء وتمدد الحجم داخل الوعائي. ويؤدي كلاً من هذين التأثيرين إلى ارتفاع الضغط الدموي. ينجم تضيق الشريان الكلوي عادة عن إحدى آليتين: الداء التصلبي العصيدي في الشريان الكلوي أو عسر التصنع العضلي الليفي fibromuscular dysplasia. غالباً ما يصيب الداء التصلبي العصيدي القسم القريب الداني من الشريان الكلوي ويكون أكثر شيوعاً لدى الرجال المسنين. في حين أن عسر التصنع العضلي الليفي يؤدي إلى تليف وتشكل أم دم في القسم المتوسط والبعيد القاصي من الشرايين الكلوية ويكون أكثر شيوعاً لدى النسوة صغيرات السن. وكلا الحالتين تكون ثنائية الجانب في أكثر من 50 ٪ من المرضى. هنالك العديد من المشعرات السريرية التي تزيد احتمال الشك بارتفاع الضغط الكلوي الوعائي. وتتضمن هذه المشعرات كلاً من البدء المفاجئ لارتفاع ضغط شديد لدى مريض دون وجود قصة عائلية، وارتفاع الضغط المعند على الأدوية، ووجود داء تصلبي عصيدي وعائي منتشر أو نفخة بطنية، وقصور كلوي في سياق ارتفاع ضغط شديد. كما أن زيادة سوء الوظيفة الكلوية بعد البدء بإعطاء مثبط للأنزيم القالب للأنجيوتانسين ACE تعتبر مشعراً شائعاً لوجود تضيق شرياني رئوي ثنائي الجانب.

يمكن وضع التشخيص باستخدام دراسات وظيفية أو تشريحية. يمكن قياس فعالية الرينين البلاسمية، وإذا كانت منخفضة يجب استبعاد التشخيص. أما عندما تكون طبيعية أو مرتفعة، يكون توثيق حدوث الارتفاع بعد إعطاء مثبط ACE مشخصاً. إلا أن هذه الدراسات الفيزيولوجية تملك دقة تنبؤية منخفضة لدى مرضى ارتفاع الضغط الكلوي الوعائي التصلبي العصيدي. كذلك يعطي مسح الكلية النووي قبل وبعد إعطاء مثبطات ACE نتائج مميزة. يمكن للتصوير بالأمواج فوق الصوتية أن يظهر تناقصاً في حجم الكلية المصابة. يتم وضع التشخيص التشريحي المؤكد بواسطة التصوير الوعائي الظليل. إلا أن التطورات في تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي قد جعلت من هذه التقنية وسيلة تشخيصية غير جارحة قيمة. تتضمن معالجة ارتفاع الضغط الوعائي الكلوي إزالة التضيق بالتقنيات الجراحية أو عبر الجلد (تصنيع وعائي بالبالون). تؤدي هذه التقنيات إلى تحسين أو استقرار الوظيفة الكلوية، وتترافق مع انخفاض صغير لكنه هام في الضغط الدموي.

## الأسباب الكظرية لارتفاع الضغط:

#### فرط الألدوسترونية:

ينجم فرط الألدوسترونية البدئي عن إنتاج عصبي ذاتي للألدوسترون من الغدة الكظرية، بشكل مستقل عن تحريض الرينين. ويعتبر نتيجة لورم غدي كظري أحادي الجانب (متلازمة كون) لدى 54 ٪ من الحالات وفرط تنسج كظري ثنائي الجانب في الغالبية العظمى من الحالات المتبقية. يعتبر فرط التنسج أكثر شيوعاً عند الرجال، في حين يكثر حدوث الأورام الغدية عند النساء. يؤدي الألدوسترون المتزايد إلى تحريض الاحتباس الكلوي الزائد للصوديوم وما ينتج عنه من التمدد

الحجمي وارتفاع الضغط. ويؤدي ازدياد الحجم داخل الوعائي أيضاً إلى تعزيز الإرواء الكلوي، وبالتالي يتثبط إفراز الرينين. ويترافق احتباس الصوديوم مع فقدان شوارد البوتاسيوم والهيدروجين. وبالتالي يميل هؤلاء المرضى لأن يكونوا بحالة نقص بوتاسيوم مع قلاء. عادة ما يكون هؤلاء المرضى غير عرضيين ما لم يتطور هبوط بوتاسيوم مميز، حيث تعتبر التشنجات العضلية والخفقان وتعدد البيلات والعطش الشديد (السهاف) شائعة الحدوث.

يجب التفكير بهذا التشخيص لدى أي مريض مصاب بارتفاع الضغط مع نقص بوتاسيوم إما عفوي أو شديد تالي للمعالجة بالمدرات. ويعتبر قياس مستويات الرينين في البلاسما اختبار مسح مفيد ويجب أن يكون منخفضاً لدى المرضى المصابين بهذا الداء. ويجب أن تكون مستويات الألدوسترون في البول مرتفعة. بالرغم من أن التشخيص المميز يمكن وضعه بإظهار وجود زيادة في مستوى الألدوسترون في الدم لا يتثبط بعد التمدد الحجمي المحدث بالمحلول الملحي. ويعتبر الـ CT مفيداً في التمييز بين الأورام الغدية وعسر التصنع الكظري. وهو تمييز هام يجب تحقيقه بسبب تطبيقاته الهامة في المعالجة. يتم معالجة المرضى المصابين بأورام غدية مفردة بواسطة الاستئصال الجراحي للورم، والذي يؤدي إلى زوال ارتفاع الضغط لدى حوالي 50 ٪ من الحالات. في حين يتم معالجة مرضى سوء التنسج الكظري بإعطاء مماثل الألدوسترون وهو السبيرونولاكتون. مع المزيد من المدرات إذا كان ذلك ضرورياً.

إن آفة الدوسترونية الدم العائلي القابل للتثبيط بالستيروئيدات القشرية السكرية هي آفة نادرة تسبب ارتفاع الضغط لدى مرضى صغار بالسن. وتنجم عن طفرة في المورثات التي تعطي الشيفرة لأنزيمات تركيب الألدوسترون و11 بيتا-هيدروكسيلاز. تؤدي هذه الطفرة إلى خضوع تركيب الألدوسترون لسيطرة الهرمون الحاث لموجهات الكظر (ACTH). يؤدي إعطاء الديكساميتازون إلى تثبيط الـ ACTH وبالتالي يحسن من أعراض هذه المتلازمة عبر تثبيط تركيب الألدوسترون المحرض بالـ ACTH. إن غالبية مرضى متلازمة كوشينغ يكونون مصابين بارتفاع الضغط، وذلك بسبب تحريض مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية من قبل الستيروئيدات القشرية السكرية الزائدة. ويجب الشك بالتشخيص لدى مرضى البدانة الجذعية والضعف العضلي وتخلخل العظام. ويمكن تأكيد التشخيص بإظهار ارتفاع مستوى كورتيزول البول أو اضطراب اختبار التثبيط بالديكساميتازون.

**ورم القواتم:**

يعتبر ورم القواتم ورماً نادراً مفرزاً للكاتيكول أمينات ينشأ في الخلايا الكرومافينية في العرف العصبي neural crest. ويتوضع حوالي 85٪ من هذه الأورام في لب الكظر، و10٪ منها يكون ثنائي الجانب، كما أن 10٪ منها يكون خبيثاً. تشاهد الـ 15٪ المتبقية من هذه الأورام في مواضع خارج كظرية وقد تنشأ في أي مكان على طول السلسلة الودية. تعتبر الأورام المتعددة شائعة في المتلازمات العائلية، خاصة النمط II من متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة، حيث تحدث بالمشاركة مع سرطانة لبية في الدرق. تقوم أورام القواتم الكظرية بإفراز الأدرينالين بشكل مسيطر. مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط انبساطي بشكل رئيسي ينجم عن زيادة النتاج القلبي. بالإضافة إلى تسرع القلب وفرط التعرق والتوهجات والتوجسات. في حين أن أورام القواتم خارج الكظرية تفرز النور أدرينالين بشكل رئيسي، مما يسبب تقبضاً وعائياً محيطياً يؤدي إلى ارتفاع ضغط انقباضي وانبساطي مع أعراض مرافقة أقل. غالباً ما يكون إفراز الكاتيكول أمينات في هذه الأورام نوبياً ويؤدي إلى تموجات واسعة في الضغط الدموي وأحياناً تكون هنالك نوب دراماتيكية للأعراض الأدرينرجية. وقد تحدث نوب ارتفاع الضغط الشديدة والصدمات كنتيجة للضغط الدموي المرتفع بشكل مفرط.

يقترح التشخيص عادة بواسطة الأعراض السريرية. حيث أن اشتراك الصداع ونوب التعرق وتسرع القلب لدى مريض ارتفاع ضغط يملك حساسية 91٪ ونوعية 94٪. ويمكن تأكيد التشخيص مخبرياً بإظهار ارتفاع مستويات الكاتيكول أمينات أو مستقلباتها (حمض الفينيل ماندليك أو الميتانفرينات) في المصل أو البول. إن عدم قدرة الكلونيدين على تثبيط إنتاج الكاتيكول أمينات لدى هؤلاء المرضى تمتلك أهمية تشخيصية أيضاً. وحالما يتم وضع التشخيص، يتم تحديد موضع الورم عادة بالـ CT أو MRI. لكن قد نحتاج أحياناً إلى إجراء مسح نووي بعناصر مشعة نوعية تحدد توضع النسيج الكرومافيني وذلك من أجل تمييز الأورام الأصغر.

تعتبر معالجة هذه الأورام جراحية. ويجب أن يتلقى المرضى معالجة كافية بحاصر بيتا وحاصر ألفا مع التمدد الحجمي قبل الجراحة من أجل منع حدوث الاهتزازات الهيموديناميكية التي قد تحدث خلال المنابلة اليدوية لهذه الأورام أثناء الجراحة. وفي حالة الأورام غير القابلة للاستئصال، تكون المعالجة المزمنة بالفينوكسي بينزامين الحاصر للمستقبلات ألفا الأدرينرجية فعالة عادة.

## معالجة ارتفاع الضغط:

إن هدف معالجة ارتفاع الضغط هو منع الإمراضيات والوفيات على المدى الطويل التي تكون مرافقة للارتفاعات طويلة الأمد في الضغط الدموي. ومن أجل تحقيق هذه النهاية، يجب البدء بإعطاء المعالجة الخافضة للضغط لدى المرضى الذين يتجاوز الضغط الشرياني لديهم مقدار 90/140 ملمز. وتعتمد طريقة وهجومية المعالجة على عدة عوامل، تتضمن القيمة المطلقة للضغط الدموي ووجود أذية عضو انتهائي والحالات الطبية المرافقة والخطورة القلبية الإجمالية.

لدى مرضى ارتفاع الضغط الخفيف أو المعتدل دون وجود أذية عضوية، قد يكون من المناسب تجربة المعالجة غير الدوائية لفترة 3-6 شهور. وتتضمن هذه المعالجة تعديلات في نمط الحياة تشمل إيقاف التدخين وإنقاص الوزن لدى الأشخاص زائدي الوزن وإجراء تمارين هوائية منتظمة وتجنب الكحول وتقييد الوارد الطعامي من الصوديوم (<6غ من الصوديوم يومياً). يمكن لهذه التعديلات في نمط الحياة أن تؤخر تطور ارتفاع ضغط مثبت لدى المرضى الموجودين بحالة 'ما قبل ارتفاع الضغط'، وأن تساعد في السيطرة على ارتفاع الضغط الموجود أصلاً. تنقص أو تنهي الحاجة للمعالجة الدوائية، وتقلل من عوامل الخطورة القلبية الأخرى. ويجب أيضاً البدء بهذه الطرق لدى مرضى ارتفاع الضغط الأكثر شدة (<110/180ملمز)، أو المرضى ذوي عوامل الخطورة القلبية المتعددة، أو عند وجود دلائل على أذية عضو انتهائي. لكن يجب عند هؤلاء المرضى البدء بالعلاج الدوائي بشكل متزامن.

لقد تبين بوضوح أن السيطرة على ارتفاع الضغط بالأدوية تؤدي إلى إنقاص الإمراضية والوفيات القلبية الوعائية، والتي تتضمن معدل حدوث الصدمة، واحتشاء العضلة القلبية وقصور القلب والآفة الرئوية المتقدمة والوفيات لكل الأسباب. وتتوافر حالياً العديد من الأدوية الخافضة للضغط من أجل معالجة الضغط الدموي المرتفع. وتظهر في الجدول

**الجدول 13-10: الأدوية الخافضة لضغط الدم الفموية الأكثر شيوعاً:**

| الصنف الدوائي | أمثلة | الآلية | التأثيرات الجانبية | ملاحظات |
|---|---|---|---|---|
| المدرات | التيازيد، الفيوروساميد | تثبيط امتصاص NaCl الأنبوبي | نقص بوتاسيوم الدم، فرط حمض البول في الدم، فرط سكر الدم | التيازيدات غير فعالة عندما يكون الكرياتينين < 2.5 ملغ/دل |
| | السبيرونولاكتون | معاكس للألدوسترون | فرط بوتاسيوم الدم، تثدي | تجنبه في القصور الكلوي الواضح |
| المثبطات الأدرينرجية: | | | | |
| 1. مماثلات ألفا مركزية | الكلونيدين، ميتيل دوبا | خفض الجريان الـ CNS الودي توسع وعائي | وسن، تعب، جفاف الفم، سوء وظيفة جنسية | إيقاف الكلونيدين فوراً يمكن أن يسبب ارتفاع ضغط معاود |
| 2. عناصر محيطية | الغوانيتيدين، الرزربين | هبوط معدل القلب والتقلصية | ركودة انتصابية، سوء وظيفة جنسية | يستخدم بحذر عند المسنين |
| 3. بيتا | البروبرانولول، الأتينولول، الميتوبرولول | توسع وعائي | بطء قلب، تشنج قصبي، تعب، أرق | تجنبه في COPD، حصار القلب |
| 4. ألفا | البرازوسين، الدوكسازوسين، التيراوزوسين | هبوط معدل القلب والتقلصية | ركودة انتصابية، هبوط ضغط الجرعة الأولى، تسرع قلبي | كثيراً ما نلاحظ تسرع مناعة لتأثير الدواء |
| 5. ألفا-بيتا مشتركة | اللابيتولول | توسع وعائي | تشنج قصبي، هبوط ضغط انتصابي | تجنبه في COPD، حصار القلب |
| موسعات وعائية مباشرة | الهيدرالازين، المينوكسيديل | توسع وعائي | تسرع قلبي، احتباس السوائل، متلازمة الذئبة مع الهيدرالازين، الشعرانية مع المينوكسيديل | نادراً ما يكون ضمن أدوية الخط الأول |
| حاصرات أقنية الكالسيوم | النيفيديبين، الديليتيازيم، الفيراباميل | توسع وعائي | تسرع قلبي، احتباس السوائل. | تجنبه في حصار القلب، القصور الانقباضي |
| مثبطات ACE | الإنالابريل، الكابتوبريل، الفوزينوبريل | تثبيط إنتاج AII | وذمة وعائية، سعال، فرط بوتاسيوم الدم، اندفاعات | قد يزيد من سوء الوظيفة الكلوية، خاصة مع RAS. |
| حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين | اللوزارتان، الفالسارتان | تثبيط ربط الـ AII مع مستقبله | فرط بوتاسيوم الدم، نادراً وذمة وعائية | قد يزيد من سوء الوظيفة الكلوية، خاصة مع RAS. |

ACE= الأنزيم القالب للأنجيوتانسين، AII= الأنجيوتانسين II، CNS=الجهاز العصبي المركزي، COPD= الداء الرئوي الانسدادي المزمن، RAS= تضيق الشريان الرئوي

13-10 قائمة بأكثر هذه الأدوية استخداماً. إن قرار إنتقاء الدواء الذي يجب استخدامه عند مريض معين يجب ان يأخذ بعين الاعتبار الميزات الفردية للمريض والحالات المرافقة التي يمكن أن تتأثر بأدوية خافضة للضغط معينة، والتداخلات المحتملة مع أدوية أخرى يأخذها المريض. بالإضافة إلى ملائمة الجرعة وتكلفة المعالجة. يجب البدء بالأدوية بجرعة منخفضة ورفعها إلى جرعات أعلى عند الضرورة. إن أكثر من نصف مرضى ارتفاع الضغط الخفيف أو المتوسط يمكن أن تتم السيطرة لديهم على ارتفاع الضغط بواسطة دواء خافض للضغط وحيد. وإذا كان الدواء غير مؤثر بجرعته القصوى، يجب إضافة دواء ثاني. وبشكل عام، تكون المطاوعة أفضل في الأدوية التي تعطى كجرعة وحيدة يومية.

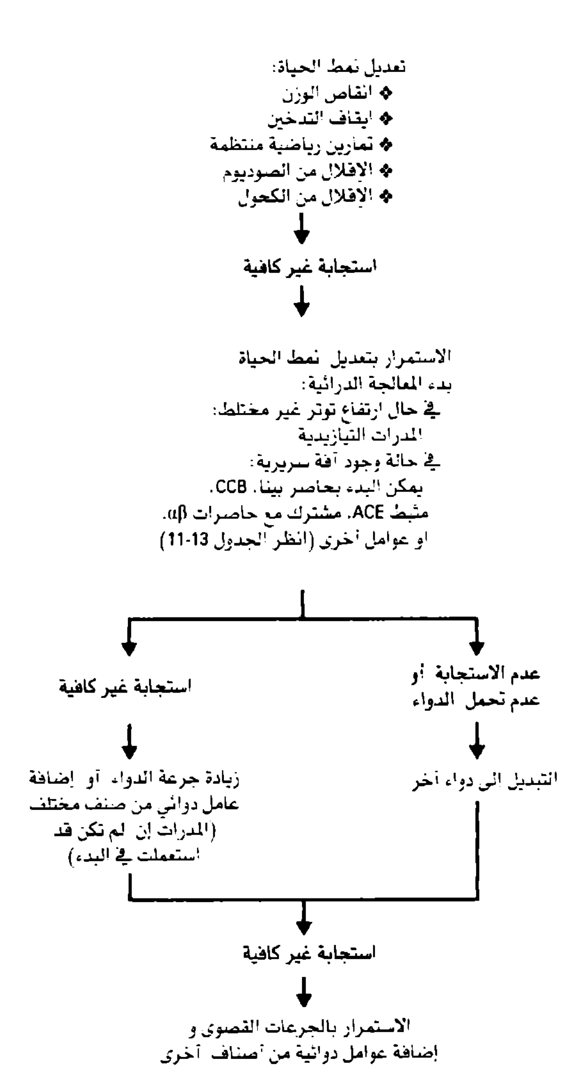
تشير التوصيات الأخيرة للجمعية الدولية المشتركة لكشف وتقييم وعلاج الضغط الدموي المرتفع (تقرير JNC السابع) إلى أن المدرات التيازيدية يجب أن تبقى الدواء البدئي المفضل في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف أو المعتدل ما لم يكن هنالك مضاد استطباب لاستخدامها أو كان هنالك استطباب واضح لاستخدام دواء آخر. وتقوم هذه التوصيات على تجارب سريرية عشوائية تظهر تناقص الإمراضية والوفيات باستخدام هذه الأدوية. وعند المرضى الذين يكون الضغط الدموي لديهم مرتفعاً في البدء إلى > 160/100 ملمز. يجب التفكير بمعالجة بدئية تتألف من اثنين من الأدوية المذكورة (واحد منها هو مدر تيازيدي). وتظهر في الشكل 13-5 مقاربة عامة في معالجة مريض ارتفاع الضغط.

إلا أن JNC تشير إلى أن هنالك أدوية معينة تملك ميزات نظرية أو حقيقية تفوق المدرات التيازيدية في أحوال معينة أو لدى تعداد معين من المرضى (الجدول 13-11). لذلك، ينصح عادة باللجوء إلى مقاربة فردية في انتقاء الدواء حسب كل مريض. على سبيل المثال، يميل ارتفاع الضغط لدى الأفارقة الأمريكيين لأن يستجيب بشكل أفضل للمعالجة بالمدرات أو حاصرات أقنية الكالسيوم أكثر من حاصرات بيتا أو مثبطات ACE. في حين أن مرضى الـ CAD يجب علاج ارتفاع الضغط لديهم باستخدام حاصرات بيتا وذلك بسبب التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية في هذا التعداد من المرضى. وبنفس الطريقة، يفضل علاج المرضى المصابين بضعف وظيفة البطين الأيسر الانقباضية أو قصور القلب الواضح عادة بالمدرات ومثبطات ACE، وحاصرات بيتا. تؤدي مثبطات الـ ACE إلى إبطاء تطور اعتلال الكلية لدى مرضى الداء السكري وتعتبر الخط الأول للعلاج في هذه الحالة. ولا يبدو بأن الجنس والعمر

**الجدول 13-11: الأدوية الخافضة للضغط المفضلة و/أو المسببة للمشاكل في حالات انتقائية**

| الحالة | الأدوية المفضلة | الأدوية المسببة للمشاكل |
|---|---|---|
| الداء السكري | مثبطات ACE، CCB | حاصرات بيتا، المدرات عالية الجرعة |
| قصور القلب الانقباضي | مثبطات ACE، المدرات | CCB( ماعدا الأميلوديبين، الفيلودبين) |
| قصور القلب الانبساطي | مثبطات ACE، حاصرات بيتا، CCB | المدرات |
| الخناق | حاصرات بيتا، CCB | CCB ديهيدروبيريدين قصير أمد التأثير (مثل النيفيديبين) |
| احتشاء العضلة القلبية | حاصرات بيتا، مثبطات ACE (مع سوء وظيفة انقباضية) | CCB ديهيدروبيريدين قصير أمد التأثير (مثل النيفيديبين) |
| الحمل | ميتيل دوبا، حاصرات بيتا (في أواخر الحمل)، الهيدرالازين | مثبطات ACE، مثبطات مستقبل AII |
| الداء الرئوي الانسدادي | مثبطات ACE | حاصرات بيتا، حاصرات آلفا وبيتا المشتركة |
| القصور الكلوي | المدرات، مثبطات ACE(إذا كان الكرياتينين<3ملغ/دل) | مثبطات ACE، مثبطات مستقبل AII، العناصر الحافظة للبوتاسيوم |

ACE= الأنزيم القالب للأنجيوتانسين، AII= الأنجيوتانسين II، CCB= حاصر أقنية الكالسيوم




**الشكل 13-5:** مخطط علاج ارتفاع الضغط ACE = الأنزيم القالب للأنجيوتانسين، CCB= حاصر أقنية الكالسيوم

يؤثران في الاستجابة لخافضات الضغط. إلا أن الجرعات البدئية للأدوية يجب أن تكون أخفض لدى المرضى المسنين. يمكن للأدوية الخافضة للضغط أن تؤدي إلى تعزيز حالات مرضية مزامنة معينة ويجب استخدامها بحذر في حالات معينة. على سبيل المثال، يمكن لحاصرات بيتا أن تسبب تشنجاً قصبياً لدى مرضى مصابين بآفة رئوية، كما أن مثبطات الـ ACE والمدرات يمكن أن تزيد من سوء القصور الكلوي. كذلك يمكن لحاصرات بيتا وحاصرات أقنية الكالسيوم أن تزيد بشكل حاد من سوء القصور القلبي أو آفة الجهاز الناقل.

يحتاج ارتفاع الضغط الشديد إلى معالجة هجومية من أجل منع أو الحد من أذية الأعضاء. ويمكن علاج حالات ارتفاع الضغط الإسعافي (دون وجود دلائل لأذية حديثة أو متزايدة في عضو انتهائي) عادة باستخدام جرعات فموية من الأدوية ذات التأثير السريع نسبياً (مثل حاصرات بيتا، حاصرات أقنية الكالسيوم، مثبطات الـ ACE) مع كون الهدف هنا تحقيق هبوط ضغط الدم خلال فترة عدة ساعات-عدة أيام. ويحتاج ارتفاع الضغط الإسعافي إلى أدوية وريدية (نتروبروسايد، لابيتالول) من أجل خفض الضغط خلال دقائق أو ساعة من الزمن (الجدول 13-12). ويجب إعطاء هذه المعالجة في وحدات العناية المركزة مع مراقبة لصيقة للضغط الدموي ووظيفة الأعضاء الانتهائية. ويجب تجنب الهبوط المندفع في الضغط الدموي لأنه قد يؤهب أو يفاقم من نقص التروية الدماغية أو الكلوية أو العضلية القلبية. ولا يعتبر تحقيق المستوى الطبيعي للضغط الدموي هدفاً بدئياً. ويكتفي الهدف المعقول هنا بتحقيق هبوط في الضغط الشرياني الوسطي بمعدل 25٪ في الساعات الستة الأولى ومن ثم الوصول إلى مستويات أخفض من 100/160 ملمز خلال الساعات الستة التالية. وحالما يتم السيطرة بشكل كافٍ على الضغط، يجب البدء بالأدوية الفموية وسحب الأدوية الوريدية. ويمكن الوصول بالضغط الدموي إلى مستويات مثالية فيما بعد عبر تعديل المعالجة الفموية.

الجدول 13-12: الأدوية التي تعطى حقناً في ارتفاع الضغط الإسعافي

| الدواء | الميزات | الاستطبابات السريرية | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|---|
| الموسعات الوعائية | | | |
| نتروبروسايد | بدء سريع، يسمح بالتعديل السريع، لا يوجد تسكين | معظم إسعافات ارتفاع الضغط | التسمم بالتيوسيانات مع الاستخدام المديد |
| نيتروغليسيرين | بدء سريع | ارتفاع الضغط مع احتشاء عضلة قلبية | الصداع، التعود مع الاستعمال المديد |
| إينالابريلات | مدة تأثير أطول | ارتفاع الضغط مع قصور قلب حاد | فرط بوتاسيوم الدم، قصور الكلية الحاد. |
| هيدرالازين | يتوافر مستحضر للحقن العضلي | الإرجاج | تسرع القلب الانعكاسي، الخناق |
| المثبطات الأدرينرجية | | | |
| اللابيتالول | تطاول آمد التأثير | معظم إسعافات ارتفاع الضغط ما عدا قصور القلب الحاد | تشنج قصبي، تباطؤ نظم، زيادة سوء القصور القلبي |
| الإيزمولول | قصر أمد التأثير | تسلخ الأبهر، قبيل الجراحة | هبوط ضغط، تشنج قصبي، تباطؤ نظم، زيادة سوء القصور القلبي |
| الفينتولامين | حصر بيتا فعال | ورم القواتم | تسرع قلبي، توهج، صداع |

## آفاق مستقبلية

1. تخطيط إضافي للأسباب المورثية لارتفاع الضغط وتطبيق هذه الأبحاث في معالجة ارتفاع الضغط، وتتضمن تطوير أدوية خافضة لضغط الدم تستهدف سبل التعبير المختلفة في ارتفاع الضغط، وتطوير معالجة مورثية للسيطرة على ارتفاع الضغط.
2. التحسن في التقنيات داخل الوعائية (طعوم ستنتات stent graft) من أجل معالجة أمهات الدم الأبهرية وتسلخ الأبهر، والآفة الوعائية المحيطية.
3. تقييم الستنتات المغطسة بالأدوية في منع إعادة التضيق بعد إعادة التوعية عبر الجلد للآفة الوعائية أسفل الرباط الإربي.
4. المزيد من التقييم للمعالجة المورثية بعوامل النمو الوعائية في تحريض نشوء الأوعية لدى مرضى الآفة الوعائية.
5. التحسينات في تقنيات التصوير غير الجارحة للجهاز الوعائي، وتتضمن إعادة الإنشاء ثلاثي الأبعاد باستخدام تصوير الأوعية بـال CT و تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي و التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلكس.




# الأمراض الصدرية





14 – مقاربة مريض مصاب بآفة تنفسية

15 - اعتبارات تشريحية وفيزيولوجية

16 - التقنيات التشخيصية واستطباباتها

17 - الآفة الرئوية السادة

18 - الآفة الرئوية الخلالية والارتشاحية

19 - آفات جوف الجنب والمنصف وجدار الصدر

20 - آفات الرئة التنشؤية

21- اضطرابات التنفس

22- الآفات البيئية والمهنية

23- أساسيات في طب العناية المشددة الرئوية

# الفصل 14

# مقاربة مريض مصاب بآفة تنفسية

تعتبر الأعراض الشائعة للآفة التنفسية (مثل الزلة أو السعال) شائعة في آفات تصيب أجهزة أخرى أيضاً. فعلى سبيل المثال، تعتبر الزلة التنفسية أيضاً عرضاً أساسياً في الآفة القلبية، كما أن السعال قد ينجم عن القلس المعدي المريئي أو التهاب الجيوب المزمن. إن المقاربة المنظمة للمريض، التي تبدأ بالحصول على قصة مرضية دقيقة وفحص سريري مفصل، يمكن أن تؤدي إلى التركيز على المزيد من الاستقصاءات من أجل تحديد سببية الأعراض وتقود عادة إلى التشخيص الصحيح.

## الشكايات الشائعة عند الحضور:

تعتبر الزلة التنفسية dyspnea (تقاصر التنفس) شكوى شائعة لمرضى الآفة التنفسية. ويعتبر كلاً من توقيت وحدة البدء، بالإضافة إلى العوامل التي تزيد أو تخفف من شدتها، وأيضاً درجة الضعف الوظيفي، كل ذلك عوامل مهمة في القصة المرضية. كما أن الأعراض المرافقة (مثل السعال ونفث الدم والألم الصدري والوزيز والزلة الاضطجاعية والزلة الانتيابية الليلية) والعوامل البيئية المسببة لبدء الزلة تعتبر مفيدة جداً في تحديد التشخيص التفريقي. عندما تكون الزلة حديثة ذات بدء مفاجئ ومترافقة مع ألم صدري، يجب التفكير بآفات مثل الريح الصدرية والصمة الرئوية ووذمة الرئة. أما إذا كانت الزلة طويلة الأمد وذات تطور بطيء، يتضمن التشخيص التفريقي عندها حالات مزمنة مثل الداء الرئوي الانسدادي المزمن والتليف الرئوي والآفة العضلية العصبية. وقد يكون تطور الزلة التنفسية المزمنة خادعاً. وتبرز الضرورة إلى طرح أسئلة نوعية لتحديد درجة التبدلات في الحالة الوظيفية مع الوقت.

قد تحدث الزلة التنفسية خلال الجهد أو أثناء الراحة، وقد تكون نوبية أو مستمرة. وتشير الزلة النوبية المرافقة للجهد إلى آفة رئوية برانشيمية أو سوء وظيفة قلبية. أما الزلة التي يتم الشعور بها أو تبدأ نتيجة التعرض لعوامل بيئية فتقترح آفات مثل الربو asthma أو التهاب الرئة مفرط الحساسية hypersensitivity pneumonitis. قد تحدث الزلة المترافقة مع الوضعية لدى مرضى مصابين بآفة رئوية انسدادية شديدة أو شلل حجابي أو ضعف عصبي عضلي. يشير تعبير الزلة الاضطجاعية orthopnea إلى زلة تحدث في وضعية الاستلقاء نتيجة لتناقص في السعة الحيوية ناجم عن كون المحتويات البطنية تمارس ضغطاً على الحجاب الحاجز. أما الزلة الانتيابية الليلية paroxysmal nocturnal dyspnea فهي زلة تحدث خلال فترة ساعة إلى عدة ساعات بعد الاستلقاء وتكون مرافقة لقصور القلب الاحتقاني. وهي ناجمة عن زيادة العود الوريدي إلى القلب المؤدي إلى وذمة رئوية خفيفة. قد يترافق الربو أيضاً مع زلة ليلية، وينجم ذلك بشكل جزئي عن كون الإفراز الكظري للكورتيزول ضمن حدوده الدنيا حوالي الساعة الرابعة صباحاً. ويؤدي الربو المحرض بالجهد إلى حدوث زلة غير متناسبة مع درجة الجهد، حيث تحدث الزلة بأشد درجة ممكنة خلال 15-30 دقيقة بعد توقف الجهد.

يملك *الوزيز wheezing* عدة أسباب، رغم كونه يترافق مع الربو. ولا يشير غياب الوزيز إلى استبعاد الربو بأي حال من الأحوال، كما أن وجود الوزيز لا يؤكد التشخيص بشكل كامل. وتتضمن الحالات الأخرى التي تسبب حدوث الوزيز كلاً من قصور القلب الاحتقاني، والانسداد القصبي بسبب ورم أو جسم أجنبي أو المخاط،و شذوذات الحبل الصوتي، والتهاب القصبات الحاد.

يعتبر *السعال cough* عرضاً محبطاً لكل من المريض والطبيب. وتتضمن الأسباب الثلاث الأكثر شيوعاً للسعال المزمن كلاً من الربو والسيلان الأنفي الخلفي والداء القلسي المعدي المريئي. قد يكون السعال خفيفاً وغير متكرر أو يكون شديداً كفاية ليحدث الإقياء أو الغشي. كذلك يمكن للسعال أن يكون جافاً أو قد ينتج القشع أو الدم (نفث الدم hemoptysis). ويعتبر استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين سبباً شائعاً للسعال الجاف المتقطع. وقد يبدأ هذا العرض بعد أشهر أو أكثر من بدء المعالجة بهذه الأدوية. يندر حدوث السعال (لكنه يحدث) لدى المرضى الذين يستخدمون معاكسات مستقبل الأنجيوتانسين II. يمكن للانتان بـ Bordetella pertusis (السعال الديكي = الشاهوق whooping cough) وانتانات السبيل التنفسي السفلي الحموية أن تسبب سعالاً قد يستمر لفترة ثلاث أشهر أو أكثر. غالباً ما يتظاهر مرضى الربو بالسعال، وأحياناً يكون هو العرض الوحيد (وهي حالة تسمى أحياناً بالربو ذو السعال المتخالف cough-variant asthma). إن السعال الليلي يرفع نسبة الشك بالربو أو قصور القلب أو الداء القلسي المعدي المريئي.

إن الإنتاج الزائد عن الحد للقشع sputum يعتبر أمراً غير طبيعي ويجب تمييزه من ناحية الكمية واللون ووجود أو غياب الدم والتوقيت. ويجب على الطبيب أن يطلب من المريض تحديد تكرار وحجم القشع المنتج خلال 24 ساعة بالإضافة إلى أية تبدلات خلال النهار. يتميز التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis بسعال مستمر يؤدي إلى إنتاج القشع لأكثر من فترة ثلاث أشهر في كل من السنوات الثلاث الأخيرة. وغالباً ما يتميز مرضى الربو بسعال منتج ناجم عن فرط إنتاج المخاط. لا يؤدي لون القشع إلى الدلالة على الانتان الجرثومي لكنه يتأثر بتركيز الفضلات الخلوية، خاصة الكريات البيض التي تشاهد في أية حالة التهابية. إن المرضى الذين يعانون من ربو صعب السيطرة عليه والذين يشيرون إلى ظهور أسطوانات أو سدادات بنية

اللون من القصيبات الصغيرة ضمن القشع غالباً ما يكونون مصابين بداء الرشاشيات aspergillosis القصبي الرئوي التحسسي.

يعتبر نفث الدم hemoptysis عرضاً مخيفاً. وقد يكون حجم الدم ضئيلاً أو كبيراً بشكل كافي لحدوث الاختناق asphyxiation أو الاستنزاف exsanguinations. يعتبر التهاب القصبات المزمن أشيع سبب لحدوث نفث الدم في الولايات المتحدة. في حين أن التدرن هو السبب الأكثر شيوعاً لنفث الدم في جميع أنحاء العالم، وتزداد نسبة حدوث التدرن عبر جميع أمم الأرض. غالباً ما تكون معظم حالات نفث الدم قليلة الحجم وتحدد نفسها بنفسها وتزول بمعالجة السبب المستبطن. أما نفث الدم الكتلي (الذي يعرف بأنه فقدان أكثر من 500 مل من الدم خلال 24 ساعة) فهو نادر، لكنه يعتبر حالة إسعافية عند حدوثه. وتتضمن أسباب نفث الدم الكتلي كلاً من سرطان الرئة وكهوف الرئة الحاوية على أورام فطرية mycetomas، والتدرن التكهفي، ومتلازمات النزف الرئوي والتشوهات الشريانية الوريدية الرئوية، والتوسع القصبي bronchiectasis. ويجب على الطبيب التمييز بين نفث الدم والرعاف epistaxis والإقياء المدمى hematemesis. وحيث أن العديد من المرضى يواجهون صعوبة في تمييز مصدر النزف. يعتبر الفحص الدقيق للطرق التنفسية العلوية أمراً أساسياً.

ينجم الألم الصدري chest pain الذي يعزى للرئتين عن آفة جنبية أو داء وعائي رئوي أو ألم عضلي هيكلي يتحرض بالسعال. لا توجد مستقبلات ألمية في البرانشيم الرئوي. لذلك لا يؤدي سرطان الرئة مثلاً إلى حدوث ألم إلا عندما يبدأ بغزو غشاء الجنب أو جدار الصدر أو أجسام الفقرات أو البنى المنصفية. وتؤدي الآفات أو الالتهابات التي تصيب الجنب إلى ألم صدري جنبي يتميز بأنه ألم طاعن أو حاد يتحرض بالشهيق العميق. كذلك يكون الألم الناجم عن الصمة الرئوية أو الانتان الرئوي أو الريح الصدرية أو الآفة الوعائية الكولاجينية هو ألم جنبي عادة. يمكن لارتفاع التوتر الرئوي أن يسبب حدوث ألم مبهم على جدار الصدر الأمامي غير مرتبط بالتنفس وينجم عن تمطط البطين الأيمن ونقص التروية بزيادة الحاجة. وتتضمن الأمثلة الأخرى على الأسباب غير القلبية للألم الصدري كلاً من الآفة المريئية والألم العصبي العقبولي herpetic neuralagia والألم العصبي العضلي والرض كما أن العديد من المرضى كبار السن أو أولئك الذين يتميزون بقصة استخدام جهازي للستيروئيدات يصابون بألم صدري ينجم عن انضغاط فقري أو كسور أضلاع. ويعتبر التسكين الكافي (بما فيه استخدام المركنات) أساسياً في معالجة الألم الصدري لدى المرضى المصابين بآفة رئوية مستبطنة، وذلك من أجل منع تناقص السعة الحيوية الناجم عن تثبيت الصدر ارتكاساً للألم. ويتم تشخيص الألم الصدري العضلي العصبي بعد استبعاد الأسباب الخطيرة الأخرى. وعادة ما يعود هذا الألم مع تحريك أو جس المنطقة المصابة.

يعتبر الحصول على قصة دقيقة حول استخدام التبغ إضافة إلى السموم الأخرى أو التعرض للعوامل البيئية أمراً أساسياً لدى مرضى الشكاوي التنفسية. ويعتبر تدخين التبغ هو العامل السمي البيئي الأكثر انتشاراً المسبب للآفات الرئوية. ويمكن للمريض أن يكون حذراً وقلقاً حول تنشق السموم أو المخرشات الأخرى لكنه رغم ذلك يستمر بتدخين التبغ دون اهتمام. ومن واجب الطبيب السؤال حول استخدام التبغ ومحاولة تشجيع المرضى على إيقافه. وترتبط خطورة الآفة الرئوية الناجمة عن التدخين بشكل مباشر مع الاستعداد الوراثي الشخصي والعدد الكلي لسنوات التعرض، كما تتناسب بشكل عكسي مع عمر البدء بالتدخين و(في حالة سرطان الرئة) الزمن الفاصل منذ إيقاف التدخين.

يجب الحصول على قصة دقيقة حول التعرض للسموم أو المخرشات أو المحسسات الإنشاقية الأخرى. ويعتبر الحصول على قصة مهنية دقيقة أمراً مفيداً في تحديد التعرض للأغبرة غير العضوية أو الألياف مثل الأسبستوز أو السيليكا أو غبار فحم المناجم. ويمكن للأغبرة العضوية أن تسبب التهاب رئة مفرط الحساسية وآفة رئوية خلالية. كما أن الغازات المخرشة والمنحلات يمكن أن تسبب آفة رئوية. يجب تحديد وجود حيوانات أليفة في المنزل. وتعتبر القطط هي المصدر المحسس الأساسي للربو. في حين أن الطيور يمكن أن تؤدي إلى فرط حساسية أو آفة رئوية فطرية. يعتبر الحصول على قصة واضحة حول السفر أمراً هاماً في تقييم الأسباب الانتانية للآفة الرئوية. على سبيل المثال، يعتبر داء النوسجات histoplasmosis شائعاً في أوهايو ووادي نهر الميسيسيبي، في حين يشاهد داء الفطور الكروانية coccidioidomycosis في صحراء الغرب الجنوبي. كما أن السفر إلى البلدان النامية يزيد من خطورة التعرض للتدرن. تعتبر القصة العائلية هامة في تقييم خطورة حدوث الآفات الرئوية الوراثية مثل التليف الكيسي وعوز ألفا1-أنتي تريبسين بالإضافة إلى الاستعداد للربو أو انتفاخ الرئة أو السرطان الرئوي.

## الفحص السريري:

تشمل المراحل البدئية في الفحص السريري لمريض مصاب بآفة رئوية المراقبة والتأمل، والذي يجب إجراؤه مع كون صدر المريض عار. يجب على الطبيب رؤية تنفس المريض وملاحظة الجهد المبذول للتنفس. إن كلاً من زيادة معدل التنفس واستخدام العضلات الإضافية في التنفس. والتنفس مضموم الشفتين، والحركات البطنية العجائبية،كل ذلك يشير

**الجدول 14-1: الفحص السريري للصدر**

**التأمل**
**المراقبة: القلق، الشدة، سوء التغذية، الوسن**
**مظهر جدار الصدر، تشوه.**
**معدل التنفس، العمق، النمط.**
**حركة تنفسية عجائبية للصدر والبطن**
**السحب**
**استخدام العضلات الإضافية**
**التنفس مضموم الشفتين**
**الزرقة**
**الجس**
**انحراف الرغامى**
**تمدد الصدر**
**الاهتزاز الصوتي**
**ضخامة العقد اللمفاوية**
**النفاخ تحت الجلد**
**القرع**
**طبيعي، أصمية، أو فرط وضاحة**
**الإصغاء**
**أصوات التنفس: في الحالة الطبيعية حويصلية في المحيط وقصبية في المركز**
**احتكاكات جنبية**
**أصوات إضافية: وزيز، فرقعة**
**صرير**

الجدول 14-2: موجودات الفحص الحكمي في الاضطرابات الرئوية الشائعة

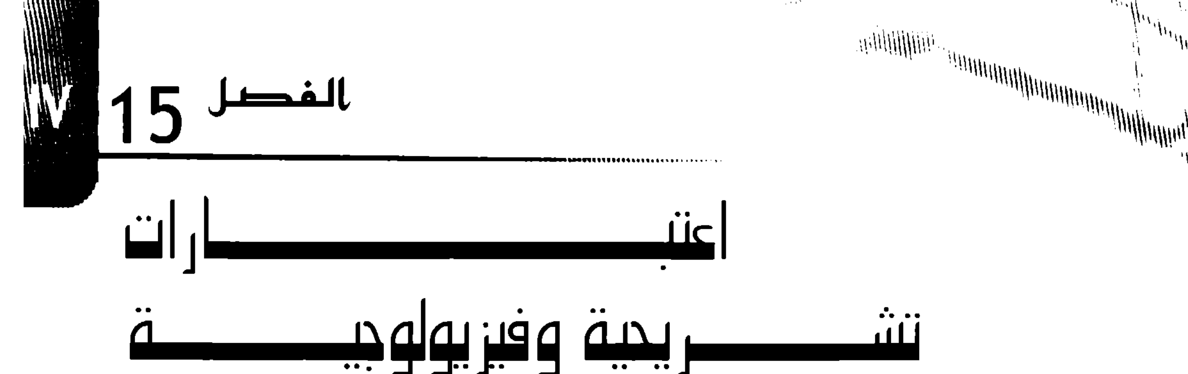
| الآفة | انحراف المنصف | حركة جدار الصدر | الاهتزازات الصوتية | ملاحظة القرع | أصوات التنفس | أصوات إضافية | أصوات الصوت |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| انصباب جنبي | انحراف القلب للجهة المعاكسة | تضعف فوق الجهة المصابة | غائبة أو تتناقص بشكل واضح | أصمية | غائبة فوق السائل، قصبية على الحافة العلوية | غائبة، قد نجد احتكاكات جنبية فوق منطقة الانصباب | غائبة فوق الانصباب، تزداد مع الثغائية على الحافة العلوية |
| التصلد | لا يوجد | تضعف فوق الجهة المصابة | تزداد أو طبيعية | أصمية | قصبية | قرقعة | تزداد مع الثغائية القصبية والهمهمة |
| الريح الصدرية | انحراف الرغامى للجانب المعاكس إذا كانت متوترة | تتناقص فوق الجهة المصابة | غائبة | وضاحة (طبلية) | غائبة أو متناقصة | غائبة | غائبة |
| انخماص الرئة | انحراف لنفس الجهة | تتناقص فوق الجهة المصابة | متبدلة | أصمية | غائبة أو خافتة | قد نسمع قرقعة | غائبة |
| تشنج قصبي | لا يوجد | تتناقص بشكل متناظر | طبيعية أو متناقصة | طبيعية أو متناقصة | حويصلية قصبية | وزيز | طبيعية أو متناقصة |
| تليف خلالي | لا يوجد | تتناقص بشكل متناظر | طبيعية أو مزدادة | طبيعية | حويصلية قصبية | قرقعات نهاية الشهيق، لا تتأثر بالسعال أو الوضعية | طبيعية |

إلى زيادة الجهد المبذول للتنفس. وتشير عدم قدرة المريض على التكلم بجمل كاملة إلى وجود انسداد شديد في الطريق الهوائية أو ضعف عضلي عصبي. ويجب أن يستمع الطبيب إلى السعال خلال الحصول على القصة المرضية وإجراء الفحص السريري. كما يجب أن يقوم بملاحظة قوة السعال لأن ذلك يمكن أن يشير إلى ضعف في العضلات التنفسية أو آفة رئوية انسدادية شديدة. يجب أن يتمدد القفص الصدري بشكل متناظر أثناء الشهيق. كما يجب ملاحظة شكل القفص الصدري. ونلاحظ ازدياد في القطر الأمامي الخلفي في الآفة الرئوية الانسدادية. ويمكن أن يؤدي كل من الحدب الجنفي الشديد kyphoscoliosis والصدر الزورقي pectus excavatum والتهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis والبدانة المفرطة إلى حدوث آفة حاصرة للتهوية نتيجة لتشوه وتقييد حجم جوف الصدر.

يتم إجراء جس الصدر عادة في البدء بجس العضلات التنفسية الإضافية في رقبة المريض وهي العضلة الأخمعية scalene والقترائية sternocleidomastoid. حيث أن ضخامة وتقلص هذه العضلات تشير إلى زيادة الجهد التنفسي. ويجب جس الرغامى التي يجب أن تتوضع على الخط المتوسط للرقبة. ويشير انحراف الرغامى إلى آفة وحيدة الجانب. يجب ملاحظة كتل العنق. يقوم الطبيب بوضع كلتا يديه على النصف السفلي من الوجه الخلفي للصدر لدى المريض مع كون الإبهامين متلامسين والأصابع منتشرة، وتبقى اليدين في مكانهما أثناء الطلب من المريض أن يأخذ عدد من مرات الشهيق العميق. يتم فصل الإبهامين قليلاً وتحريك اليدين قليلاً بشكل متناظر أثناء شهيق المريض. تشير الاهتزازات الصوتية fremitus إلى اهتزاز ضعيف يتم الشعور به أفضل ما يكون عند وضع حافة اليد مقابل جدار الصدر لدى المريض أثناء تكلمه. تزداد الاهتزازات لدى مرضى التصلد المستبطن في حين تتناقص فوق منطقة انصباب جنبي. بعد ذلك يجب قرع صدر المريض. يجب ملاحظة مستوى الحجاب على كل جانب. ويجب مقارنة نتائج القرع بين الجانبين بدءاً من القمة مع التحرك نزولاً للأسفل بما فيه الوجهين الخلفيين والأماميين والجانبيين. يمكن أن يؤدي كل من الانصباب الجنبي أو التصلد أو كتلة ما أو ارتفاع الحجاب إلى إنتاج أصمية dullness بالقرع، في حين أن فرط الوضاحة hyperresonance قد ينجم عن ريح صدرية أو فرط تهوية.

يتم إجراء إصغاء الرئتين من أجل تقييم نوعية الأصوات التنفسية وكشف وجود أصوات زائدة (إضافية) لا تسمع في الرئتين الطبيعيتين. تملك الأصوات التنفسية الطبيعية نمطين من النوعية، حويصلية vesicular وقصبية bronchial. تسمع الأصوات القصبية فوق الطرق الهوائية المركزية وتكون أعلى وأخشن من الأصوات التنفسية الحويصلية التي تسمع في محيط وقاعدتي الرئتين. وتشير الأصوات التنفسية القصبية الحويصلية إلى تشارك من النمطين وتسمع فوق الطرق التنفسية ذات الحجم المتوسط. تتميز الأصوات القصبية بمكون شهيقي أطول. في حين أن الأصوات الحويصلية تملك مكوناً زفيرياً أطول وتكون أكثر نعومة. يعتبر سماع الأصوات التنفسية القصبية والقصبية الحويصلية في محيط الرئتين أمراً شاذاً وقد ينجم عن تصلد مستبطن. وفي حالة وجود التصلد. يكون هنالك تزايد في نقل أصوات الصوت (الذي يسمى الهمهمة بالهمس whispered pectoriloquy)، بالإضافة إلى الثغائية egophony (الذي يكون فيها الحرف e يسمع كأنه a فوق منطقة التصلد، ويقارن أحياناً بثغاء الغنم).

تتضمن الأصوات الشاذة أو الإضافية كلاً من القرقعة crackles والوزيز wheezes والاحتكاكات rubs. يمكن للقرقعة أن تكون قعقعة خشنة أو أصوات ناعمة. غالباً ما تكون القرقعة الخشنة ناجمة عن وجود المخاط في الطرق الهوائية أو عن انفتاح الطرق الهوائية ذات الحجم الكبير والمتوسط. في حين أن القرقعة الناعمة الناجمة أثناء الشهيق بانفتاح الأسناخ المنخمصة تكون أكثر شيوعاً في القاعدتين وتسمع في وذمة الرئة والتليف الخلالي. إضافة لسماعها بشكل طبيعي عند المرضى المسنين أثناء الشهيق العميق. يشير الوزيز إلى صوت ذو لحن أعلى، وعندما يكون موضعاً يشير إلى انسداد طريق هوائي كبير. في حين أن الوزيز المرافق لمرضى الربو أو قصور القلب الاحتقاني يكون ذو لحن أخفض ويسمع عادة بشكل منتشر على كامل الساحتين الرئويتين. يمكن سماع الوزيز الموضع أيضاً في حالات مثل الصمة الرئوية وانسداد قصبة بورم واستنشاق جسم أجنبي. تشير الاحتكاكات rub إلى صوت جنبي ينجم عن احتكاك وريقتي الجنب المصابتين بالالتهاب مع بعضهما. وقد تم وصفه بأنه صوت احتكاك قطعتين من الجلد مع بعضهما. غالباً ما تكون الاحتكاكات سريعة الزوال وتعتمد على حجم السائل في جوف الجنب. غالباً ما يتطور ألم صدري جنبي مع احتكاكات جنبية بعد بزل جنب كبير المقدار. يمكن سماع صوت سحق متواقت مع الدورة القلبية (يسمى صوت سحق Hamman) لدى مرضى استرواح المنصف pneumomediastinum. إن الغياب الكامل للأصوات التنفسية في إحدى الجانبين يجب أن يدفع الفاحص للتفكير بالريح الصدرية pneumothorax أو استسقاء الصدر hydrothorax أو تدمي الصدر hemothorax، أو بانسداد قصبة رئيسية، أو بغياب جراحي أو خلقي للرئة. تظهر العناصر الرئيسية للفحص السريري المتكامل للصدر في الجدول 14-1. كما أن موجودات الفحص الحكمي المرافقة للاضطرابات الرئوية المتعددة تظهر في الجدول 14-2.



# الفصل 15

# اعتبارات تشريحية وفيزيولوجية

الوظيفة الأساسية للرئتين هي التبادل الغازي. إذ أن كامل النتاج القلبي يمر عبر الرئتين حيث يتم امتصاص الأكسجين وإزالة ثاني أكسيد الكربون من الدم. تحتاج وظيفة التبادل الغازي إلى نتاج قلبي كافٍ وتهوية سنخية ومساحة سطح سنخي شعري وتكافؤ موضع للجريان الدموي مع كمية التهوية. في الرئة العادية، يمكن للسطح الشعري السنخي أن يتضاعف من 50 م$^2$ إلى 100 م$^2$ عبر تجنيد الأسناخ والشعريات المغلقة. يمكن للآفة الرئوية أن تصيب التهوية أو جريان الدم الرئوي أو مساحة السطح السنخي الشعري وتؤدي عادة إلى إنقاص قدرة الرئتين على مجاراة الجريان الدموي الرئوي مع كمية التهوية. تؤدي هذه التبدلات إلى إضعاف قدرة الرئتين على تأمين حاجة الجسم من التبادل الغازي.

## من الناحية التشريحية:

### الطريق الهوائي:

يمر هواء الشهيق عبر الأنف nose والبلعوم pharynx (حيث يتم تدفئته وترطيبه وفلترته من الجزيئات ذات القطر الأكبر من 10 مكم، كما تتم إزالة الغازات المنحلة). يتم الدخول إلى الرغامى trachea عبر الحنجرة larynx (التي تتفتح أثناء التنفس وتنغلق وتتغطى بلسان المزمار epiglottis أثناء البلع ومناورة فالسالفا).

يتم الحفاظ على الرغامى (ذات القطر 10-12 مم) مفتوحة بواسطة حلقات غضروفية بشكل حرف U غير مكتملة أمامية. وتتفرع الرغامى إلى قصبتين رئيسيتين عند مستوى الاتصال القصي الرهابي sternomanubrial. وتتميز القصبة bronchus الرئيسية اليمنى بأنها تملك زاوية حادة أقل من اليسرى، وبالتالي غالباً ما يتم استنشاق الأجسام الأجنبية إلى داخل الرئة اليمنى. يتم دعم الطرق الهوائية الرئيسية الكبيرة بواسطة حلقات غضروفية محيطة وتستمر حتى التفرع، حيث تغيب هذه الغضاريف في الطرق الهوائية الأصغر. تعتبر هذه الفروع القصبية طرق هوائية ناقلة فقط ولا تساهم في عملية التبادل الغازي. وعند مستوى الفرع الثامن عشر تقريباً، تصبح الطرق الهوائية قصيبات تنفسية وتحتوي على أعداد متزايدة من الأكياس السنخية. وتستمر هذه القصيبات بالانقسام، حيث تصبح قنيات سنخية. والتي تنتهي في النهاية بالأسناخ alveoli (الشكل 15-1). يحدث التبادل الغازي في الفروع من القصيبات التنفسية وحتى الأسناخ. وتسمى هذه المنطقة بالمنطقة التنفسية. وبعد الفرع العاشر، تزداد مساحة السطح المقطعي الكلية للطرق الهوائية بسرعة وتتناقص المقاومة لجريان الهواء. يكون جريان الهواء صفيحي حتى الوصول إلى المنطقة التنفسية، حيث يبدأ الجريان الأنبوبي ويصبح الانتشار هو الآلية المسيطرة في حركة الغاز. تكون الخلايا المبطنة للأسناخ مسطحة غالباً (الخلايا الرئوية من النمط I) وتتوضع على غشاء قاعدي رقيق جداً يسمح بالانتشار السريع للغاز من وإلى الوعاء الشعري المجاور. في حين تكون الخلايا الرئوية من النمط II (التي تشكل 5٪ من الخلايا المبطنة للأسناخ) مدورة وتفرز السورفاكتانت (العامل السطحي) وهو بروتين شحمي معقد يغطي سطح الأسناخ ويقلل من التوتر السطحي، وبالتالي يؤدي إلى ثبات واستقرار الأسناخ ضد الانخماص بالحجوم المنخفضة. تكون الخلايا من النمط II قادرة على التكاثر والترميم. وكذلك تكون طلائع الخلايا من النمط I.

### الأوعية الدموية:

تملك الرئتين دوراناً مزدوجاً. ينشأ الدوران القصبي من الأبهر ويقوم تحت الضغط الدموي الجهازي بتأمين جريان المواد المغذية إلى البنى الرئوية قبل الأسناخ. إن حوالي ثلث الجريان الوريدي الخارج من الدوران القصبي يعود ليدخل عبر الأوردة القصبية إلى الجانب الأيمن من القلب، بشكل مشابه للأعضاء الأخرى المرواة بالدوران الجهازي. وينزح القسم المتبقي من الدوران القصبي إلى داخل الأوردة الرئوية، التي تصب في الأذينة اليسرى، لتشكل جزءاً من التحويلة الطبيعية التشريحية أيمن - أيسر.

يشكل الدوران الرئوي حلقة منخفضة المقاومة تتلقى كامل النتاج القلبي من البطين القلبي الأيمن. إن ضغط الشريان الرئوي والمقاومة الوعائية الرئوية تكون حوالي ثلث مثيلاتها في الدوران الجهازي. وتكون الشرايين والشرينات الرئوية رقيقة الجدار وتملك مقداراً أقل من العضلات الملساء مقارنة مع الشرايين الجهازية. تقوم هذه الشرايين بمرافقة الشجرة القصبية من أجل تروية الشدفات القصبية الرئوية. وعند مستوى الأقنية السنخية، تنتهي الشرينات الرئوية بشبكة من الشعريات التي تشكل صفيحة من الدم تحيط بالأسناخ وتؤمن مساحة السطح الهائلة الضرورية للتبادل الغازي. يعود الدم إلى القلب عبر الأوردة الرئوية التي تسير بين الفصوص الرئوية لتندمج مشكلة أربع أوردة رئوية رئيسية، وتتفرغ ضمن الأذينة اليسرى.

## من الناحية الفيزيولوجية:

### التهوية:

التهوية ventilation هي حركة الهواء الداخل والخارج من الرئتين. يتم تحديد حجم الهواء في الرئتين بواسطة التوازن بين القوة المرنة الدافعة للخارج للقفص الصدري والارتداد المرن الجاذب للداخل للرئتين. خلال عملية الشهيق inspiration، يؤدي التقلص الفعال للعضلات التنفسية

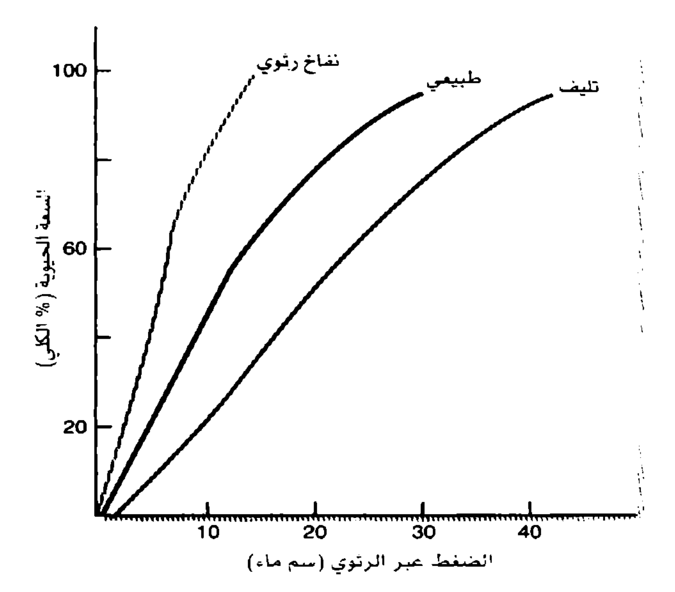
| المقاومة (سم ماء/ل/ثا) | مساحة السطح المقطعي ($سم^2$) | العدد | تفرعات الطريق الهوائي |
|---|---|---|---|
| 0.5 | | 0 | الحنجرة |
| 0.5 | 2.5 | 0 | الرغامى |
| | 2.0 | 1 | القصبات |
| | | 2 | |
| 0.2 | 5.0 | | القصيبات |
| | $1.8 \times 10^2$ | 16 | |
| | | 17 | القصيبات التنفسية |
| | $9.4 \times 10^2$ | 19 | |
| | | | الأقنية السنخية |
| | $5.8 \times 10^3$ | 22 | |
| | $5.6 \times 10^7$ | 23 | الأسناخ |

**الشكل 15-1**: تفرع الطرق الهوائية وتسمياتها. تزداد مساحة السطح المقطعي بشكل كبير باتجاه الطرق الهوائية الصغيرة المحيطية.

إلى زيادة الحجم داخل الصدر وإنتاج ضغط أقل من الضغط الجوي في الجوف الجنبي والأسناخ، يدخل الهواء إلى الرئتين ومع ممال الضغط بين الضغط الجوي والضغط داخل جوف الصدر. يكون الزفير exhalation منفعلاً في الرئة الطبيعية ويبدأ عندما تسترخي العضلات التنفسية. يؤدي الارتداد المرن الداخلي إلى عودة الرئتين إلى حجمهم الطبيعي بشكل فعال، حيث يتساوى الضغط السنخي والضغط المحيطي. ومع التقلص الفعال للعضلات الزفيرية، يمكن للضغط السنخي أن يزداد متجاوزاً الضغط المحيطي، مما يؤدي إلى إفراغ المزيد من الحجم من الرئة. وفي حالات مرضية مثل النفاخ الرئوي، ينخفض الارتداد المرن للرئتين بشكل كبير، وبالتالي تبرز الحاجة إلى تقلص فعال للعضلات الزفيرية من أجل تأمين الإفراغ الكافي للهواء من الرئتين بحيث يسمح بالتهوية

يعتبر الحجاب الحاجز هو العضلة التنفسية الأساسية. ويساهم ما يسمى بالعضلات الإضافية للتنفس (وهي العضلات الوربية والقترائية والأخمعية والعضلات البطنية) بالقليل من الجهد في الحالة الطبيعية. أثناء الراحة، يكون الحجاب بشكل القبة، متقوساً نحو جوف الصدر. وخلال تقلصه يصبح الحجاب مسطحاً، بحيث يؤدي إلى زيادة الحجم الصدري وتمدد جدار البطن. وعندما تكون الرئتين بحالة تهوية مفرطة بسبب احتجاز الغاز الناجم عن النفاخ الرئوي أو الربو (آفات رئوية سادة)، يصبح الحجاب مسطحاً أو ينقلب في نهاية الزفير ولا يؤدي تقلصه إلى إحداث التغير المطلوب في حجم الصدر. في هذه الحالة تقوم العضلات التنفسية الإضافية (وهي القترائية والأخمعية) بالتقلص وترفع جدار الصدر الأمامي. ورغم أن ذلك يزيد من الحجم داخل جوف الصدر، إلا أن هذه الزيادة تكون أقل كثيراً من تلك الناجمة عن الحجاب الطبيعي، وبالتالي فإن تأثيراتها على حركة الهواء تكون منخفضة أيضاً. إن الداء الرئوي الانسدادي يحتاج (بالإضافة إلى تجنيده للعضلات الإضافية أثناء الشهيق) إلى تقلص العضلات البطنية خلال الزفير من أجل إنتاج ضغط على الحجاب المنبسط، والذي بدوره يزيد الضغط داخل الصدر محدثاً الزفير القسري.

يجب على العضلات التنفسية أن تتغلب على كل من القوى المرنة والمقاومة. إن الموازنة بين القوى المرنة لجدار الصدر (القوة الدافعة نحو الخارج) والرئتين (القوة الجاذبة للداخل) هي التي تحدد حجم الرئة أثناء الراحة في نهاية الزفير المنفعل، أو ما يسمى السعة المتبقية الوظيفية FRC (functional residual capacity). يجب على الـ FRC أن تكون أقل من 50٪ من السعة الرئوية الكلية TLC (total lung capacity)، والتي هي المقدار الكلي للهواء الذي يمكن للرئة استيعابه. يتم قياس المرونة عادة بواسطة وظيفتها المعاكسة (المطاوعة Compliance). وتشير المطاوعة إلى التبدل في حجم الرئة الناجم عن تبدل معطى في الضغط عبر الرئة. في الرئتين الطبيعيتين وبالنسبة للـ FRC، تكون هنالك حاجة إلى ضغط 1 سم ماء من أجل نفخ الرئتين 200 مل. وبالتالي فإن المطاوعة هي 200مل/سم ماء، وتنخفض مع زيادة حجم الرئتين نحو الـ TLC. تنخفض المطاوعة في آفات مثل التليف الرئوي أو وذمة الرئة، التي تقييد تمدد الحجم الرئوي. في حين تزداد المطاوعة في النفاخ الرئوي بسبب فقدان الارتداد المرن (الشكل 15-2). عندما تنخفض المطاوعة، يزداد الجهد المبذول للتنفس، وذلك بسبب زيادة الضغط المطلوب من أجل نفخ الرئتين. وفي آفات مثل النفاخ الرئوي التي تزداد فيها المطاوعة، يزداد الجهد المبذول للتنفس أيضاً أثناء الشهيق نتيجة لفقدان الميزة الميكانيكية من فرط التهوية وتسطح الحجاب، كذلك خلال الزفير بسبب أن تناقص الارتداد المرن للرئتين يبرز الحاجة لتقلص عضلي فعال من أجل إفراغ الرئتين تحضيراً للحركة التنفسية التالية. ولدى مرضى الآفة الرئوية السادة




**الشكل 15-2**: منحنيات المطاوعة لدى أشخاص طبيعيين ومرضى مصابين بالنفاخ الرئوي والتليف الرئوي. وتؤدي الحاجة إلى ارتفاع في الضغط عبر الرئتين من أجل الوصول إلى حجم رئوي معطى إلى زيادة الجهد المبذول للتنفس.

أو الحاصرة الشديدة. قد يكون الجهد التنفسي مساهماً أساسياً في معدل الاستقلاب أثناء الراحة. ففي الحالات الشديدة، يمكن أن تؤدي هذه الزيادة في استهلاك الطاقة إلى فقدان وزن يسمى باسم الدنف الرئوي pulmonary cachexia. وفي الرئتين الطبيعيتين، يستهلك الجهد التنفسي 4-5٪ فقط من مقدار الحريرات المحروقة الكلي. في حين أن هذا الجهد في الآفة الرئوية الشديدة يمكن أن يستهلك حوالي 30٪ من استهلاك الأكسجين الكلي في الجسم. وضمن هذه الظروف الشديدة، يمكن أن تنخفض التهوية الدقيقة ويزداد الضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون الشرياني ($PaCo_2$) كاستجابة من الجسم بقصد إنقاص استهلاك الطاقة خلال التنفس.

تتناسب مقاومة الطريق الهوائي بشكل عكسي مع مساحة السطح المقطعي الكلية للطرق الهوائية. وتكون المقاومة الطبيعية موجودة ضمن المجال 1-2سم ماء/ل/ثانية. وبالرغم من أن الطرق الهوائية المحيطية تكون ضيقة، إلا أن مساحة سطحها المقطعي الكلية تكون كبيرة، وبالتالي تكون المقاومة لجريان الهواء في هذا المستوى من الشجرة الرغامية القصبية منخفضة. تتناقص مقاومة الطريق الهوائي مع زيادة حجم الرئة بسبب زيادة قطر الطريق الهوائي الناجمة عن زيادة مجال جدران الطريق الهوائي حسب النسيج الرئوي. وتتضمن أسباب زيادة مقاومة الطريق الهوائي كلاً من انسداد الطريق الهوائي بالمخاط الداخلي أو سدادة مخاطية، أو بسبب تقلص العضلات الملس للطريق الهوائي (تشنج قصبي)، أو الضغط الحركي لزفير قسري.

لا يكون جميع الهواء الداخل إلى الرئتين على تماس مع وحدات التبادل الغازي. ويعرّف القسم من هواء شهيق ما الذي يملأ المسافة التنفسية بأنه الحجم السنخي VA (alveolar volume). في حين أن القسم المتبقي ضمن الطرق الهوائية الناقلة يسمى حجم المسافة الميتة VD (dead spacc volume). وفي نهاية الزفير، يكون الـ VD حاوياً على الغاز السنخي الزفيري تمت مبادلته مع الدم الشعري الرئوي، وبالتالي يكون حجم الهواء الطازج الذي يصل الأسناخ في الشهيق التالي مساوياً لناتج طرح الـ VAمن الـ VD. إن مجموع التهوية السنخية وتهوية المسافة الميتة خلال التنفس الكامل هو الحجم الكلي VT (tidal volume). إن القسم من الـ VT الذي هو VD يتبدل مع تغير الحجم الكلي. وبالرغم من أن الـ VD يزداد قليلاً في مرات التنفس الأكبر بسبب الشد على القصبات، إلا أن الزيادة تكون أقل من الزيادة في الـ VA. يؤدي التنفس البطيء العميق إلى حجم سنخي أكبر وبالتالي تبادل غازي أكبر من التنفس السريع السطحي مع نفس الحجم من الهواء في الدقيقة، أو التهوية الدقيقة. تبلغ المسافة الميتة في وضعية الجلوس أثناء التنفس الهادئ حوالي 1 مل/كغ من وزن الجسم المثالي.

لا يكون توزع التهوية في الرئتين متساوياً، حيث أن القسم الأعظم من التهوية يكون في القاعدتين والقسم الأقل يكون في القمة بوضعية الوقوف. ينطبق نفس الأمر على تروية الرئة. وهذا التطابق بين التهوية والتروية يؤمن أفضل الظروف للتبادل الغازي.

## تنظيم التهوية:

تعتبر التهوية آلية استقرار بدئية قصيرة الأمد تقوم بالحفاظ على مستوى طبيعي لدرجة pH الدم، وهذه الدرجة هي العامل الأقوى في تنظيم التهوية. ويتم تحقيق ذلك عبر طرح أو احتباس الـ $CO_2$. يتناسب الضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون $Pco_2$ في الدم عكسياً مع التهوية الدقيقة. ويشكل نقص الأكسجة العامل الثاني الأقوى في توجيه التهوية. يتم الحفاظ على أكسجة كافية وpH عبر جهاز التنظيم التنفسي، والذي يتألف من مراكز تنظيم تنفسية عصبية، ومشعرات حساسة للتنفس، ومؤثرات تنفسية.

### مراكز السيطرة التنفسية:

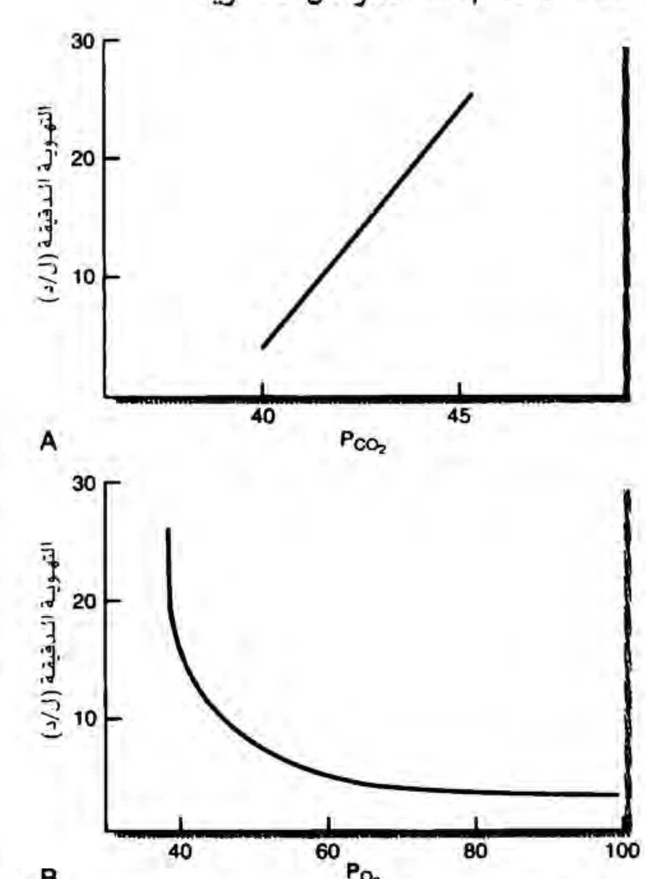
تتوضع السيطرة العصبية على ذاتية التنفس ضمن جذع الدماغ، وبشكل رئيسي في التشكلات الشبكية البصلية. تتلقى البصلة النتاج من الجسر، الذي يمكن أن يعدل أو يبدل قليلاً من نظم التنفس. تنشأ التهوية العفوية في قشر الدماغ ويمكن أن تهيمن على السيطرة الذاتية للتهوية.

### المؤثرات التنفسية:

تتضمن عضلات التنفس كلاً من الحجاب الحاجز وعضلات إضافية، كما ذكرنا سابقاً. ومن أجل تحقيق تهوية مؤثرة وفعالة، يجب على هذه العضلات أن تتعاون وتنسجم تحت سيطرة مركز السيطرة التنفسية عبر العصب الحجابي والأعصاب الوربية والقحفية والرقبية.

### المشعرات الحساسة للتنفس:

هنالك نمطين من المستقبلات التنفسية هما المستقبلات الكيميائية والمستقبلات الميكانيكية. تقوم المستقبلات الكيميائية المركزية والمحيطية بكشف التبدلات في pH و$Pco_2$ والضغط الجزئي للأكسجين ($Po_2$). تتوضع المستقبلات الكيميائية المركزية ضمن البصلة وتستجيب بسرعة للتبدلات في تركيز شاردة الهيدروجين و$Pco_2$ عبر تحريض أو تثبيط التهوية من أجل المحافظة على pH الدم ضمن المجال الطبيعي. كذلك تستجيب المستقبلات الكيميائية المحيطية لتركيز شاردة الهيدروجين والـ $Paco_2$، لكنها تكون أكثر حساسية للتبدلات في الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني ($Pao_2$). وبالمقارنة مع استجابة

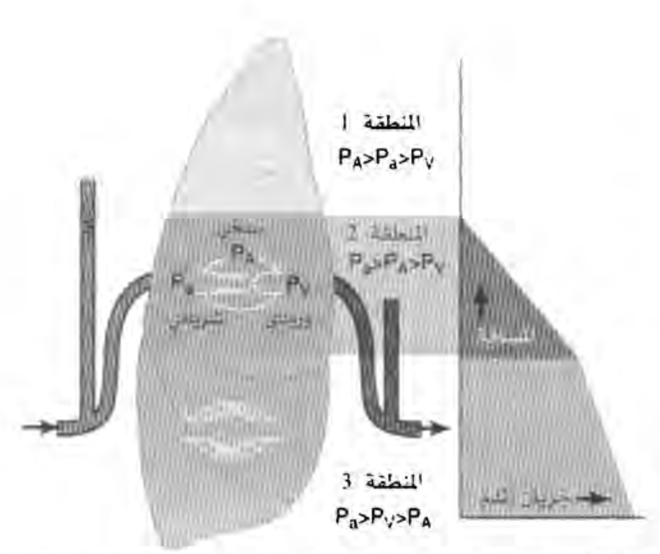



**الشكل 15-3:** يؤدي ارتفاع $PCo_2$ إلى زيادة خطية في التهوية الدقيقة (A). في حين أن استجابة التهوية لنقص أكسجة الدم (B) أقل حساسية وتصبح واضحة سريرياً فقط عندما ينخفض Po2 بشكل واضح.

التهوية بشكل خطـي للـ $PaCo_2$، تكون الاستجابة للتبدلات في $Pao_2$ ضمن الحدود الدنيا حتى ينخفض الـ $Pao_2$ إلى أقل من 60 ملمز. وتحت هذه العتبة، تصبح هنالك علاقة شديدة الانحدار بين الـ $Pao_2$ والتهوية، كما يظهر في الشكل 15-3. إن منحني $Pao_2$ مقابل التهوية هو صورة عكسية تماماً لمنحني انفصال الأكسجين مقابل الخضاب. تقوم المستقبلات الميكانيكية في جدار الصدر والطرق الهوائية بتوسط معدل وعمق التنفس استجابة للتمطط. تتوضع المستقبلات J ضمن المناطق جانب الشعرية juxtacapillary في محيط الرئتين وتحرض التهوية استجابة للاحتقان الوعائي الرئوي. هنالك أيضاً مستقبلات لتخريش الطرق الهوائية تستجيب للمحرضات الفيزيائية والكيميائية.

## الإرواء:

يتلقى السرير الوعائي الرئوي كامل النتاج من البطين الأيمن. وحيث أن الدوران الرئوي هو جهاز منخفض الضغط، لذلك فإنه يتأثر بالجاذبية، حيث يذهب القسم الأعظمي من الجريان الدموي إلى الأقسام السفلية المتدلية من الرئتين. يزداد الضغط السكوني من قمة الرئة وحتى أسفلها. ويبقى الضغط السنخي (بافتراض أن الطرق الهوائية مفتوحة) ثابتاً نسبياً على كامل أقسام الرئة. وتعتبر العلاقة بين الضغط السنخي والوعائي الرئوي هي التي تحدد بشكل كبير جريان الدم في الرئة الطبيعية.




**الشكل 15-4:** تقسيم مناطقي للجريان الدموي في الرئة. وبسبب العلاقة المتبادلة بين الضغط السنخي والوعائي، تتلقى قاعدة الرئة القسم الأكبر من الجريان (راجع النص للتفسير).

في عام 1964، اقترح West نظاماً من الجريان الدموي ضمن الرئتين يقسم الرئة إلى ثلاث مناطق، تتحدد بالعلاقة بين الضغط الوعائي الرئوي والضغط السنخي (الشكل 15-4). تعرف المنطقة 1 بأنها منطقة من الرئتين يتجاوز فيها الضغط السنخي ضغط الشريان الرئوي، وبالتالي يتثبط الإرواء. وتميل حالة المنطقة 1 لأن تحدث في الأقسام الأكثر علوية من الرئتين في حالات مثل الصدمة (حيث ينخفض الضغط الشرياني الرئوي إلى أقل من الضغط السنخي) أو في حالة التهوية بالضغط الإيجابي (حيث يرتفع الضغط السنخي أعلى من ضغط الشريان الرئوي). هذه المنطقة المهواة لكن غير المرواة من الرئة تسمى المسافة الميتة الفيزيولوجية أو السنخية، وحسب حجمها يمكن أن تزيد بشكل واضح من التهوية الدقيقة المطلوبة لإزالة $CO_2$ من الدم. تحدث حالات المنطقة 2 عندما يكون ضغط الشريان الرئوي أعلى من الضغط السنخي مع كون الضغط السنخي أعلى من الضغط الوريدي الرئوي. وفي هذه المنطقة 2، يقوم الضغط السكوني الذي يوجه الجريان الدموي هو ناتج الفرق بين ضغط الشريان الرئوي والضغط السنخي. في المنطقة 3، يتجاوز الضغط الوريدي الرئوي الضغط السنخي ويتحدد جريان الدم بالاختلاف الضغطي الشرياني - الوريدي.

في حالات زيادة الحاجة للأكسجين، يزداد النتاج القلبي وتنخفض المقاومة الوعائية الرئوية بشكل واضح عن طريق إعادة تجنيد واستخدام الأوعية غير المرواة سابقاً، مما يزيد من مساحة السطح المقطعي الوعائي الكلي. يسمح ذلك بزيادة جريان الدم بشكل واضح مع زيادة بسيطة نسبياً في ضغط الشريان الرئوي. تكون العلاقة بين الحجم الرئوي والمقاومة الوعائية المحيطية من الشكل U. ففي الحجوم المنخفضة، تنخفض المقاومة الوعائية مع زيادة الحجم بسبب تمطط الأوعية مع النسيج الرئوي، لكن في الحجوم الرئوية العالية، ترتفع المقاومة ثانية مع انضغاط الشعريات بسبب زيادة الحجم السنخي.

يؤدي نقص الأكسجة السنخية إلى تقبض موضعي في الشرينات التي تروي منطقة نقص الأكسجة (التقبض الوعائي الرئوي بنقص الأكسجة hypoxic pulmonary vasoconstriction)، مما يؤدي إلى خفض الجريان الدموي إلى المناطق ذات التهوية المنخفضة، وبالتالي يساعد في الحفاظ على تطابق التهوية-التروية (V/Q) في رئة مهواة بشكل غير متجانس. وفي حالة نقص أكسجة الأسناخ المعممة (كما هو الحال في المرتفعات) يؤدي تقبض الأوعية الشامل إلى فرط توتر رئوي. كذلك يؤدي كل من الحماض وزيادة المقوية الودية إلى درجات أخف من التقبض الوعائي، في حين أن هنالك وسائط تنتج في السرير الوعائي الرئوي (مثل أكسيد النيتريك والبروستاسيكلين) يمكن أن تسبب توسع وعائياً موضعاً.

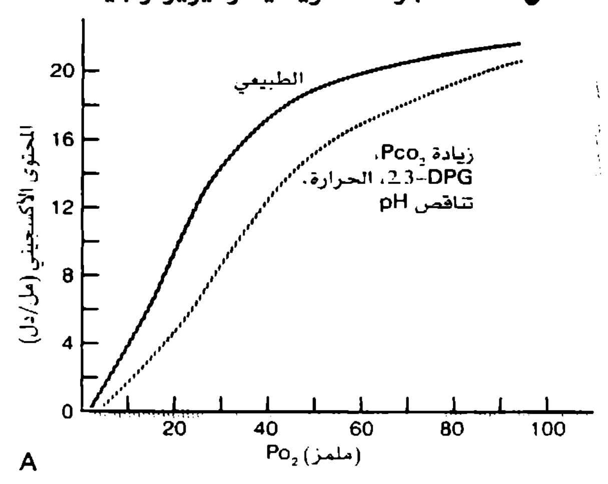
## التبادل الغازي:

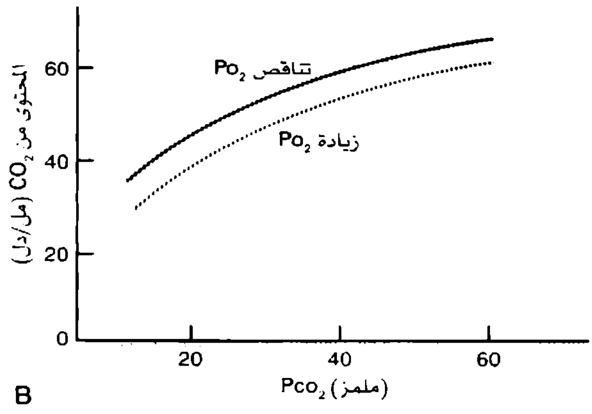
يكون كل من الأكسجين وثاني أكسيد الكربون منحلين بسهولة في البلاسما، في حين أن الغازات الجوية الأخرى تنحل بدرجة أخف ولا تخضع لتبادل واضح عبر التداخل السنخي الشعري. إن قابلية انحلال الـ $O_2$ و$CO_2$ تسمح بالتوازن الكامل بين التراكيز السنخية والبلاسمية خلال كل مرة تنفس. إن الغالبية العظمى من الأكسجين الموجود ضمن الدم يكون مرتبطاً مع الخضاب الدموي. مع وجود قسم صغير منحل يقاس بما يسمى $Pao_2$. يستطيع كل جزيء من الخضاب الدموي أن يحمل 4 جزيئات من الأكسجين. وفي الحالات العادية، عند $Pao_2$ يساوي 150 ملمز، يكون الخضاب الدموي مشبعاً بشكل كامل. ولا تملك الزيادة في الـ $Pao_2$ إلا القليل من التأثير على محتوى الأكسجين في الدم. يشير منحني انفكاك الأكسجين-الخضاب إلى مخطط للعلاقة بين $Pao_2$ وإشباع الأكسجين. ويعكس شكله الارتباط التعاوني للأكسجين على الخضاب الدموي (الشكل 15-5). ويؤدي كل من تناقص درجة pH الدم وزيادة الحرارة وزيادة 2،3-ثنائي فوسفوغليسيرات وزيادة $Paco_2$ إلى خفض ميل الخضاب نحو الأكسجين، الأمر الذي يسهل تفريغ الأكسجين ضمن الأنسجة. يرتبط أول أكسيد الكربون مع الخضاب بميل يتجاوز بـ 240 مرة ميل الأكسجين في نفس المواضع وكذلك يعزز الارتباط التعاوني. يؤدي ارتباط الخضاب الدموي بأول أكسيد الكربون إلى خفض محتوى الدم من الأكسجين عبر الإقلال من مقدار الأكسجين المرتبط مع الخضاب، لكنه لا يؤثر على الضغط الجزئي للأكسجين السنخي ($Pao_2$). وبنفس الوقت ينقص من تحرير الأكسجين بعيداً ضمن الأنسجة عبر زيادة ميل الخضاب للأكسجين.

يرتبط ثاني أكسيد الكربون أيضاً مع الخضاب لكنه لا يظهر ارتباطاً تعاونياً، وبالتالي فإن مظهر منحني انفكاك الـ $CO_2$ يكون أكثر خطية من منحني انفكاك الـ $O_2$، ويتحدد بالتأثير الكتلي للـ $Pao_2$. وضمن الرئة، يقوم الـ $O_2$ بالحلول محل الـ $CO_2$ على الخضاب، في حين أنه ضمن الأنسجة يؤدي تحرير الـ $O_2$ إلى السماح بتحميل الـ $CO_2$.

## شذوذات التبادل الغازي الرئوي:

يتم تحديد الضغوط الجزئية للأكسجين وثاني أكسيد الكربون ضمن الدم الشرياني بواسطة درجة التوازن بين غاز الأسناخ والدم الشعري. وتعتمد درجة التوازن على أربع عوامل رئيسية، هي (1) تلاؤم التهوية مع الإرواء، (2) التهوية، (3) وجود تحويلة shunt، (4) الانتشار.

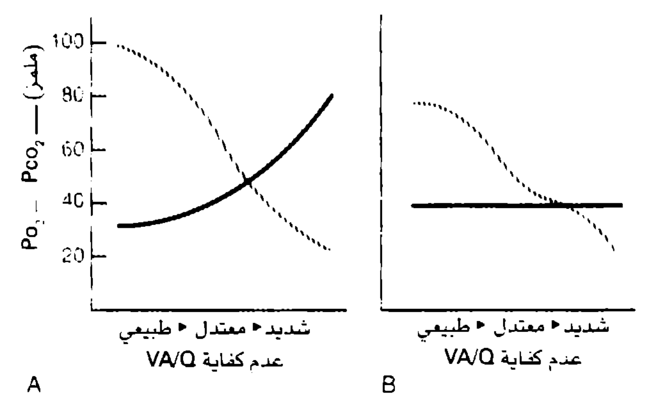



**الشكل 15-5:** (A) منحني انفكاك (افتراق) الأكسجين-الخضاب. يتم حمل الحجم من الأكسجين مرتبطاً مع الخضاب الدموي. وتظهر العوامل المختلفة التي تنقص من ميل الخضاب للـ $O_2$. وهنالك تبدلات معاكسة تزيد ميل الخضاب للـ $O_2$ تحرف المنحني نحو الأيسر. (B) منحني انفكاك الـ $CO_2$، الذي هو أكثر خطية من منحني الأكسجين ضمن المجال الفيزيولوجي. تؤدي زيادة الـ $Po_2$ إلى انحراف المنحني نحو الأيمن، مما يؤدي إلى تناقص المحتوى من الـ CO2 من أجل أي قيمة معطاة للـ $Pco_2$ وبالتالي تسهل تحرير الـ $CO_2$ ضمن الرئتين. ويؤدي الانحراف نحو الأيسر عند مستوى $Po_2$ أخفض إلى تسهيل تحميل الـ $CO_2$ في مستوى الأنسجة. DPG= ثنائي فوسفوغليسيرات.

## تباين (عدم تطابق) التهوية/الإرواء:

تتألف الرئة من وحدات ذات نسب مختلفة لمعدل التهوية/الإرواء (V/Q) ضمنها. في الرئتين الطبيعيتين، يكون مجال نسب V/Q ضيقاً، ويتراوح بين 0.5-3.0. ومع تطور آفة رئوية، يتوسع هذا المجال، بحيث أن التطابق بين V وQ يحدث في عدد أقل من الوحدات. عدم التطابق هذا دون معاوضة سوف يؤدي إلى هبوط الـ $Pao_2$ وارتفاع الـ $Paco_2$. وعند الأشخاص ذوي النشاط التنفسي الطبيعي وسعة التهوية الطبيعية، تؤدي زيادة الـ $Paco_2$ إلى تحريض حدوث زيادة في التهوية الدقيقة، مما يؤدي إلى المحافظة على $Paco_2$ وpH ضمن المجال الطبيعي، مع قليل جداً من التأثير على الـ $Pao_2$. وعندما يتم تجاوز القدرة على زيادة التهوية الدقيقة، يحدث كل من نقص أكسجة الدم hypoxemia وفرط كربنة الدم hypercarbia (الشكل 15-6). يعتبر عدم تطابق الـ V/Q هو السبب الأساسي لاضطراب التبادل الغازي ضمن الرئات المريضة.




**الشكل 15-6**: (A) تأثير زيادة عدم تطابق التهوية / الإرواء على Po2 وPco2 الشرياني عندما يكون كل من النتاج القلبي والتهوية الدقيقة ثابتين. (B) التبدل في تواترات الغاز عندما يسمح بزيادة التهوية. يمكن لزيادة التهوية أن يؤدي إلى الحفاظ على Pco2 طبيعي لكنه لا يسبب إلا تصحيح جزئي بالنسبة لنقص الأكسجة.

## نقص التهوية:

يعرف نقص التهوية hypoventilation بأنه تهوية غير كافية لمنع تجاوز Paco2 للحد الطبيعي. في هذه الحالة، يمكن أن يحدث نقص أكسجة عندما يبدأ الـ CO2 المتزايد في الأسناخ بالحلول محل الكمية الكافية من الـ O2. إن الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون السنخي (Paco2) يتناسب مباشرة مع التهوية الدقيقة وتشير معادلة الغاز السنخي إلى العلاقة العكسية بين Paco2 وPao2:

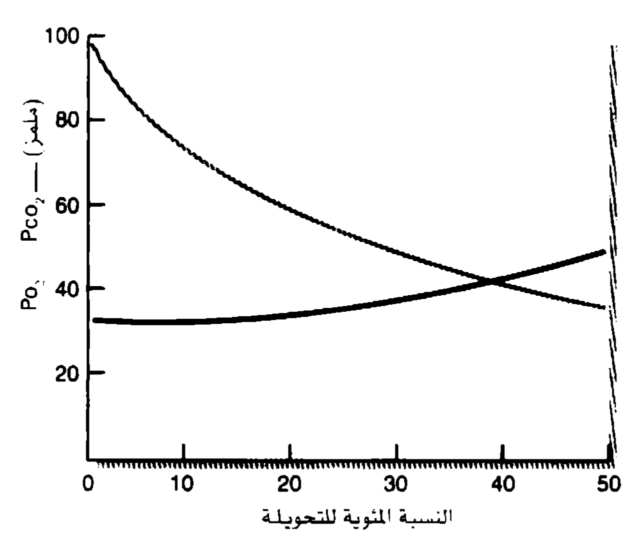
$$Pao2 = [(PB - PH2O)\ FIO2] - [Paco2/R]$$

حيث PB هو الضغط الجوي، وPH2O هو الضغط الجزئي لبخار الماء، وFIO2 هو التركيز القسمي للـ O2 الشهيقي، والـ R هو نسبة التبادل التنفسي. ومع تناقص التهوية الدقيقة، يرتفع الـ Paco2 وينخفض الـ Pao2. إن نقص الأكسجة المحدث بنقص التهوية لدى مرضى يتنفسون هواء الغرفة يمكن تدبيره بإعطاء معالجة معيضة بالأكسجين (أي زيادة FIO2 ).

## التحويلة:

التحويلة هو جزء من الدم يمر من الجانب الأيمن للقلب إلى الجانب الأيسر دون أن تسنح له الفرصة لإحداث التبادل الغازي بين الأكسجين وثاني أكسيد الكربون. تحدث التحويلة التشريحية عبر الفتحات الغشائية داخل الأجواف القلبية، وعبر التشوهات الشريانية الوريدية الرئوية، وعبر القسم الضئيل جداً من العود الوريدي من الدوران القلبي والقصبي الذي يصب مباشرة في الأذينة اليسرى. وتحدث التحويلة الفيزيولوجية عندما يمر الدم الشعري الرئوي عبر وحدات رئوية غير مهواة وهو في الواقع نمط مفرط من عدم تطابق V/Q. تعتبر التحويلة هي المصدر الأكثر فعالية لنقص الأكسجة بسبب أن المحتوى الأكسجيني في دم التحويلة لا يتأثر بالزيادة في جزء الأكسجين الشهيقي. وعندما تكون قيمة النتاج القلبي أقل بحوالي 50٪، تظهر التحويلة القليل جداً من التأثير على الـ Paco2 (الشكل 15-7).

يمكن حساب القسم من الدم الذي يمر ضمن التحويلة فقط عندما يكون FIO2 هو 100٪. حيث يحسب من المعادلة التالية:




**الشكل 15-7**: تأثير التحويلة المتزايدة على Po2 وPco2 الشرياني. تم الحفاظ على التهوية الدقيقة ثابتة في هذا المثال. وضمن الظروف المعتادة، سوف يؤدي نقص أكسجة الدم إلى زيادة التهوية الدقيقة وهبوط في الـ Pco2 مع زيادة التحويلة.

$$Qs/Qt = [Cc'O2 \quad Cao2] / [Cc'o2 \quad Cvo2]$$

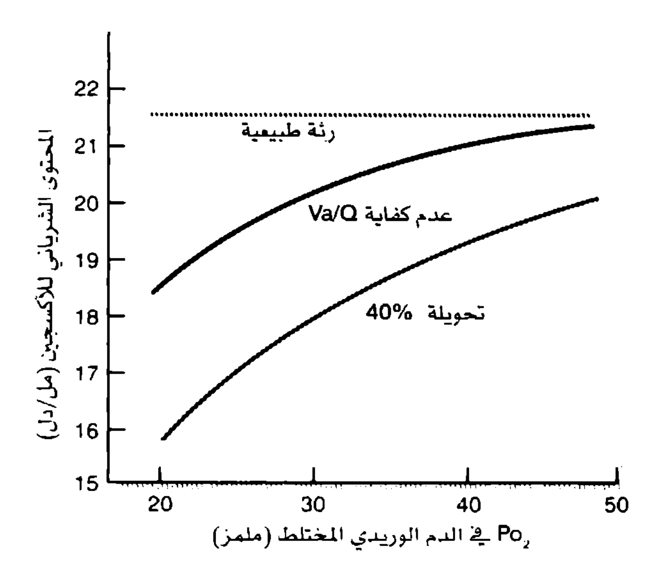
حيث أن Qs = جريان الدم في التحويلة، Qt= جريان الدم الكلي. Cc'O2= المحتوى الأكسجيني في الشعريات الرئوية الانتهائية، Cvo2= للحتوى الأكسجيني في الدم الوريدي المختلط.

## ضعف الانتشار:

في حالة الوظيفة القلبية الرئوية الطبيعية، يستغرق الدم فترة حوالي 0.75 ثانية في الشعريات الرئوية أثناء الراحة. وخلال الجهد العنيف، يمكن أن ينخفض هذا الزمن لحوالي 0.25 ثانية. وحيث أن 0.25 هي الزمن المطلوب فقط لحدوث التوازن بين الأكسجين في الدم وفي الأسناخ عبر الغشاء الشعري السنخي الرقيق، لذلك حتى ضمن هذه الظروف من الجهد العنيف لا يكون هنالك تناقص في تركيز الأكسجين في الشعريات الإنتهائية. إن زيادة مسافة الانتشار الناجمة عن ثخانة الغشاء السنخي الشعري تؤدي إلى حاجة الأكسجين للمزيد من الوقت لكي يتوازن بين الغاز السنخي والدم الشعري. الأمر الذي يؤدي إلى تناقص في الـ Pao2 أولاً أثناء الجهد ومن ثم في الحالات المتقدمة أثناء الراحة. نادراً ما يحدث نقص الأكسجة فقط لمجرد ضعف الانتشار. إن الشذوذات في سعة انتشار أول أكسيد الكربون المقاسة خلال اختبار وظيفة الرئة تعكس عدم تطابق V/Q أكثر منه ضعف انتشار.

## الأسباب غير الرئوية لنقص الأكسجة:

يمكن للـ $Pao_2$ أن يتأثر بالضغط الجزئي في الدم الوريدي الجهازي المختلط ($Pvo_2$) الداخل إلى الدوران الرئوي. ينخفض الـ $Pvo_2$ عندما تصبح حاجة النسج للأوكسجين أعلى مما يتم تأمينه من الأكسجين. إن كلاً من عدم كفاية نتاج القلب أو نقص تركيز الخضاب أو نقص إشباع الخضاب بالـ $O_2$ يؤدي إلى هبوط الـ $Pvo_2$. إن تأثير




**الشكل 15–8**: تأثير تبدل الـ $Po_2$ في الدم الوريدي المختلط ($Pvo_2$) على المحتوى الشرياني من الأكسجين ضمن ثلاث حالات مفترضة: رئة طبيعية. عدم تطابق شديد بين التهوية والإرواء (Va/Q). ووجود تحويلة بحدود 40٪. وفي كل حالة. يتنفس المريض 50٪ ويتم تبديل الـ $Pvo_2$. مع المحافظة على جميع المتغيرات الأخرى ثابتة.

تناقص الـ $Pvo_2$ على الـ $Pao_2$ يكون ذو أهمية سريرية فقط لدى المرضى المصابين بآفة رئوية مستبطنة تسبب عدم تطابق V/Q أو تحويلة (الشكل 15-8). إن نقص الأكسجة الناجم عن تشارك آفة قلبية ورئوية يجب فهمه والتعامل معه حسب مساهمة كل آفة.

## نمو وشيخوخة الرئة الطبيعية:

تنمو الرئة عن طريق تكاثر وتضاعف الأسناخ حتى عمر 8 سنوات، حيث تستمر بعده بالنمو عبر زيادة قطر الأسناخ حتى عمر 20 سنة. بعد ذلك، يتناقص كل من مساحة سطح الأسناخ الكلية والارتداد المرن لها بشكل متزايد مع تقدم العمر. وفي عمر الـ 80 سنة، تتناقص مساحة سطح الأسناخ بحوالي 30٪. ويؤدي فقدان الارتداد المرن إلى زيادة الـ FRC. وعند المسنين، تميل الطرق الهوائية الصغيرة والأسناخ في المناطق السفلية من الرئة لأن تنخمص أثناء الزفير. مما يزيد من عدم تطابق الـ V/Q ويساهم في الارتفاع المتزايد في الاختلاف الأكسجيني السنخي – الشرياني المشاهد في الرئة الطبيعية مع تقدم العمر.

الفصل 16

# التقنيات التشخيصية واستطباباتها

## عمليات التصوير:

تعتبر صورة الصدر الشعاعية البسيطة هي العملية التصويرية الأكثر شيوعاً والتي تستخدم عادة في البدء من أجل تقييم آفة صدرية. وتتضمن الوضعيات القياسية للصورة الشعاعية هنا الوضعية الخلفية الأمامية والجانبية. هذه الصور الشعاعية (التي تسمى الصور البسيطة) يمكن أن تظهر الشذوذات في العظم وبنى المنصف والبرانشيم الرئوي والطرق الهوائية والجنب. إن كلاً من وجود أو غياب الموجودات الشعاعية قد يكون ذو أهمية. يمكن لصورة الصدر الشعاعية أن تستبعد وجود بعض الشذوذات البنيوية. كما يمكن أن تظهر وجود شذوذات مثل الارتشاحات أو الآفة الخلالية أو الداء الوعائي أو الكتل أو انصبابات الجنب وتسمكه أو الآفة الرئوية الكهفية أو الضخامة القلبية أو بعض آفات الطريق الهوائي. وغالباً ما تكون صورة الصدر البسيطة بالمشاركة مع القصة والفحص السريري كافيين لتشخيص آفة صدرية. لكن في العديد من الحالات قد نحتاج إلى تقنيات تصويرية إضافية من أجل تمييز العملية المرضية بشكل أكثر وضوحاً.

يعطي التصوير الطبقي المحوسب معلومات أكثر من الصورة البسيطة عن طريق تحسين وضوحية الصورة وتحديد موضع الشذوذات بأبعادها الثلاثة وتمييز البنى الوعائية عن غيرها (عند استخدام مادة ظليلة داخل الأوعية). ويشكل التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني spiral تحسيناً إضافياً على هذه التقنية بحيث تصبح أسرع وتعطي مقاطع مستمرة عبر الصدر وتسمح للشعاعي بتمييز ثخانة المقاطع بالاعتماد على هدف التصوير. تتضمن الاستطبابات الهامة للتصوير الطبقي المحوسب تقييم الكتل والعقيدات الرئوية، وتمييز تسمك الجنب عن السائل الجنبي. وتحديد حجم القلب ووجود سائل أو سماكة تامورية، وتمييز أنماط الإصابة في الداء الرئوي الخلالي، وكشف وتمييز الكهوف. وتمييز العمليات الحاصلة داخل الأجواف مثل الأورام المخاطية أو السائل. وقياس امتداد وتوزع النفاخ الرئوي. وكشف وقياس الكتل وضخامات العقد في المنصف و(حديثاً) في تقييم الخثرة الدانية في الشرايين الرئوية. هنالك أنماط معينة من التكلس في العقيدات الرئوية (مثل قشرة البيضة أو تكلس البوشار) يمكن أن تستبعد وجود الخباثة والحاجة إلى إجراء عمليات تشخيصية جارحة.

لا يستعمل التصوير بالرنين المغناطيسي بشكل شائع في تقييم الآفة الرئوية. لكن توجد حالات معينة يمكن فيها أن يضيف معلومات هامة. ويعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي الوسيلة المفضلة في تقييم الإصابة العصبية والفقرية لدى مرضى أورام التليف العلوي من الرئة. كما يستخدم أيضاً في تشخيص وتقييم الانضغاط الوعائي لدى مرضى التليف المنصفي(وهي آفة غير شائعة لكنها مميتة غالباً).

يمكن للتصوير المقطعي بقذف البوزيترون positron emission أن يساعد في تشخيص سرطان الرئة وتحديد مرحلته. حيث يقوم بكشف الكتل الفعالة استقلابياً التي تكون أكبر من 1 سم قطراً والعقيدات المنصفية بحساسية مقبولة. لكنه لا يستطيع التمييز بين الالتهاب والخباثة، وهو أمر هام في المناطق التي تستوطن فيها الآفة الرئوية الفطرية. إن توافر هذا النمط من التصوير ما يزال محدوداً نوعاً ما، وما يزال استعماله السريري معرضاً للكثير من النقاش والجدل.

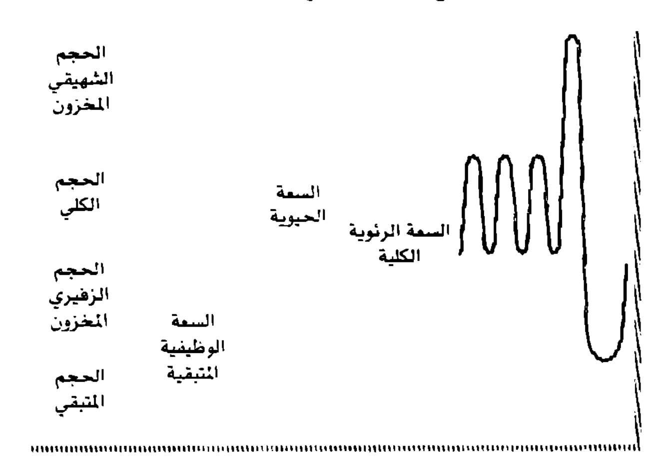
يعتبر تصوير الشرايين الرئوية الطريقة المثالية في تشخيص الصمة الرئوية والتشوهات الشريانية الوريدية. ويفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية في توثيق وتحديد موضع السائل في الصدر والمساعدة في إجراء بزل الصدر التشخيصي عندما يكون الانصباب صغيراً أو موضعاً. يستخدم التصوير الومضاني fluoroscopy في تقييم وظيفة الحجاب لدى المرضى المصابين بزلة تنفسية غير مفسرة، ويساعد في إجراء الخزعات عبر القصبات. إن تصوير مسح التهوية/الإرواء يفيد في تشخيص الصمة الرئوية. كما أن مسح الإرواء الكمي يسمح بالتنبؤ بالوظيفة الرئوية بعد الاستئصال.

## تقييم الوظيفة الرئوية:

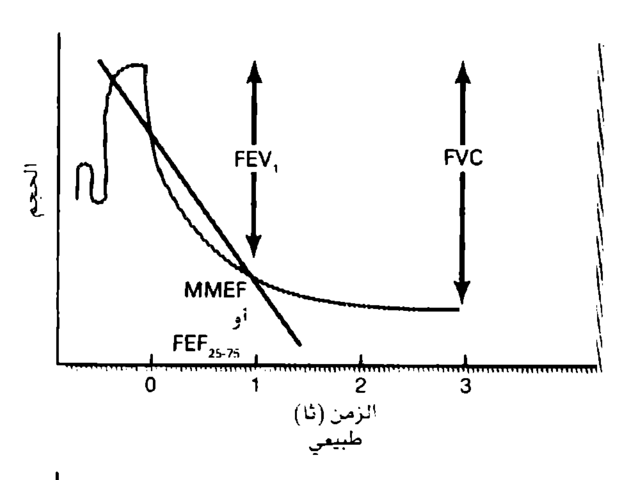
### اختبار وظائف الرئة:

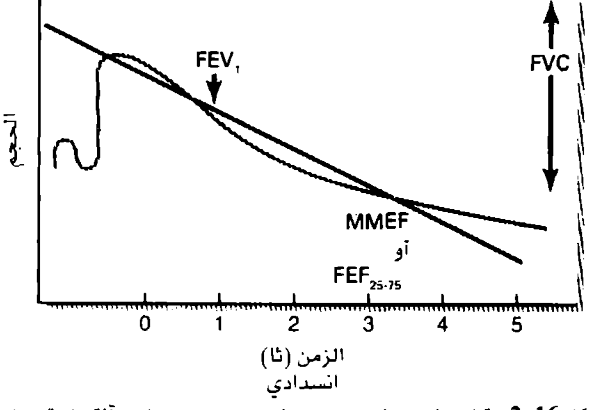
يقوم اختبار وظيفة الرئة الروتيني بتقييم أربع مساحات من الوظيفة الرئوية هي جريان الهواء (قياس التنفس spirometry )، وحجوم الرئة، والتبادل الغازي (سعة الانتشار diffusing capacity)، وآليات الرئة. ويحتاج التفسير الدقيق لنتائج اختبارات وظائف الرئة إلى معدلات قياسية شاهدة مناسبة. وتتضمن المتغيرات التي تؤثر على القيم الاعتيادية كلاً من العمر والجنس والطول والعرق وتركيز الخضاب. وهنالك انحراف قياسي لهذه المتغيرات والمتغير حسب يوم يوم والمتغير حسب اختبار اختبار. هذا الانحراف القياسي المعياري يجب أخذه بعين الاعتبار عند تفسير مجموعة من اختبارات وظائف الرئة.

يقوم اختبار وظيفة الرئة بقسم الرئة إلى أربع حجوم وثلاث سعات. وتتجم كل سعة عن حاصر جمع اثنين أو أكثر من الحجوم (الشكل 16-1). يمكن قياس جميع الحجوم (عدا الحجم المتبقي) مباشرة بواسطة مقياس التنفس. ويؤدي قياس السعة الوظيفية المتبقية




**الشكل 16 – 1:** حجوم الرئة وسعاتها. بالرغم من أن السعة الحيوية وتفرعاتها يمكن قياسها بمقياس التنفس، إلا أن حساب الحجم المتبقي يحتاج إلى قياس السعة المتبقية الوظيفية عبر تخطيط الحجوم أو تقنية تمدد الهليوم أو الغسيل بالآزوت.



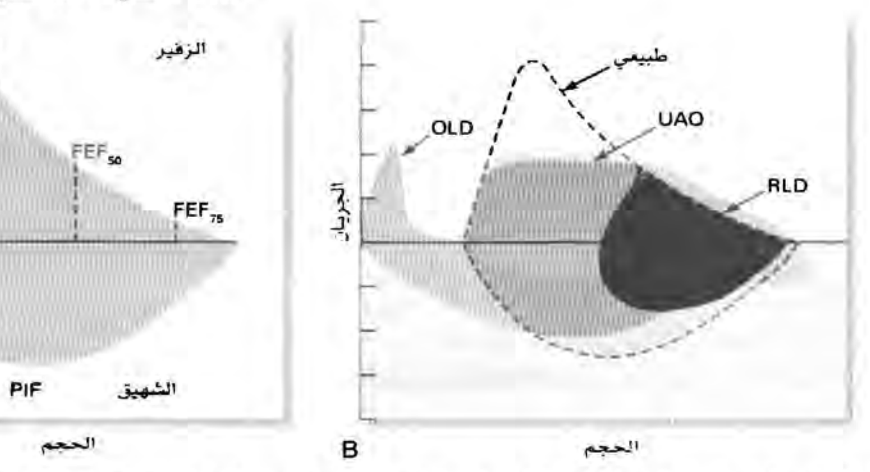

**الشكل 16–2:** قياس التنفس لدى شخص طبيعي ومريض مصاب بآفة رئوية سادة. يعكس FEV1 الحجم الزفيري القسري خلال ثانية . في حين أن FVC يعكس السعة الحيوية القسرية. إن انحدار الخط الواصل بين نقطتي 25٪ و75٪ من FVC يعكس الجريان الزفيري الأقصى (FEF25-75)، أو الجريان الأقصى بمنتصف الزفير (MMEF). إن FEF25-75 أقل استخداماً وأقل نوعية من الـ FEV1.

بشكل غير مباشر وطرحها من الحجم الاحتياطي الزفيري إلى حساب الحجم المتبقي. يمكن حساب السعة المتبقية الوظيفية عن طريق قياس تمدد غاز ما غير منحل (عادة الهليوم أو الآزوت) يتنفسه المريض ضمن دارة مغلقة، أو عن طريق العلاقة بين الضغط والحجم لغاز يتم قياسه بواسطة تخطيط الحجوم لكامل الجسم. وبالرغم من أن تقنيات تمدد الغاز تعتبر أسهل وأسرع، إلا أن دقتها تعتمد على مزج متماثل للغاز المشعر في الرئتين. ولا يحدث ذلك لدى مرضى مصابين بآفة رئوية سادة شديدة، ويمكن في هذه الحالة أن يستخف بشكل كبير بالحجم الرئوي. إن تخطيط الحجوم لكامل الجسم (الذي يقيس التبدل في الضغط مع التبدل في الحجم) يؤدي إلى قياس حجوم الرئة بشكل أكثر دقة لدى مرضى الآفة الرئوية السادة، كما يسمح بقياس مقاومة الطريق الهوائية. لكن هذه التقنية تعتبر أكثر إزعاجاً للمريض وتستغرق المزيد من الوقت.

إن قياس جريان الهواء هو الاختبار الأكثر شيوعاً في الاستخدام لاختبار وظيفة الرئة بسبب قيمته في تشخيص وتدبير الآفة الرئوية السادة. يستخدم مقياس التنفس spirometry في قياس جريان الهواء (الشكل 16-2). يقوم المريض بالتنفس ضمن جهاز يقيس معدلات الجريان الشهيقي والزفيري مع تبديل حجوم الرئة ويعرض هذه المعلومات بشكل عروة حجم الجريان والتي يتوافق شكلها مع شذوذات معينة في الوظيفة الرئوية (الشكل 16-3). يتم تشخيص وتقييم الآفة الرئوية السادة عبر قياس الحجم الزفيري القسري خلال ثانية forced expiratory volume (FEV1) وهو الحجم المزفور خلال 1 ثانية بالجهد الأقصى بدءاً من شهيق كامل، أو السعة الحيوية القسرية forced vital capacity (FVC) وهي المقدار الكلي من الهواء المزفور بدءاً من شهيق كامل. وتعتبر نسبة FEV1 إلى FVC هي القياس الأكثر فائدة في انسداد الطريق الهوائي. ولدى مرضى الآفة الرئوية السادة، غالباً ما يتم إجراء قياس التنفس قبل وبعد إعطاء موسع قصبي إنشاقي كوسيلة لمعاكسة الانسداد. ويمكن لهذا الاختبار أن يساعد في توجيه المعالجة.

يتم قياس سعة التبادل الغازي للرئتين بواسطة سعة انتشار غاز أحادي أكسيد الكربون. يتم أخذ نفس واحد من المزيج الغازي الحاوي على تركيز منخفض من غاز أحادي أكسيد الكربون واحتباس هذا النفس لفترة ثابتة، ومن ثم يتم قياس مقدار غاز أحادي أكسيد الكربون المزفور. ويفترض أن مقدار أحادي أكسيد الكربون غير العائد قد خضع للانتشار عبر الغشاء السنخي الشعري وبالتالي يمكن تحديد كمية سعة التبادل الغازي للرئتين. إن سعة انتشار أحادي أكسيد الكربون هي وسيلة قياس موحدة لسعة الرئتين على قنص ونقل أحادي أكسيد الكربون (أو بالعكس الأكسجين)، إلا أن القيمة الشاذة لا تميز طبيعة اضطراب التبادل الغازي. وبسبب أن الخضاب الدموي يغمر بأحادي أكسيد الكربون. لذلك يجب أن يتدخل تركيز الخضاب الدموي في تفسير هذا الاختبار. وتتضمن بعض أسباب الانخفاض غير الطبيعي في سعة انتشار أول أكسيد الكربون عندما تصحح مع الخضاب كلاً من الآفة الرئوية الخلالية ونفاخ الرئة وذات الرئة والآفة الوعائية الرئوية وتناقص النتاج القلبي.

يتم حساب الحد الأقصى الذي يمكن الحصول عليه للضغط الشهيقي والزفيري من أجل تقييم قوة العضلات التنفسية. وفي الآفة العصبية العضلية وسوء وظيفة الحجاب، يعتبر ذلك وسيلة هامة في تقييم درجة ضعف العضلات التنفسية وفي متابعة تطور أو زوال الآفة المسببة المستبطنة.




**الشكل 16-3**: (A) الحد الأعلى لمنحني الحجم/الجريان الزفيري لدى شخص طبيعي. وقد تمت الإشارة إلى قمة الجريان الزفيري PEF والجريان الزفيري القسري عند 50٪ و75٪ من السعة الحيوية الزفيرية (FEF50 وFEF75). PIF= قمة الجريان الشهيقي. (B)في الداء الرئوي الانسدادي (OLD). يؤدي فرط النفخ إلى دفع موضع المنحني نحو الأيسر. ويكون هنالك تسطح مميز أثناء الزفير. وفي الداء الرئوي الحاصر (RLD). تتناقص الحجوم الرئوية. لكن الجريان عند أية نقطة من الحجم يكون طبيعياً. يظهر منحني الجريان/الحجم أنماطاً مختلفة في الأشكال المختلفة من انسداد الطريق الهوائي العلوي (UAO). مع تناقص في الجريان التنفسي إذا كان الانسداد خارج جوف الصدر. وكذلك تناقص في الجريان الزفيري إذا كان الانسداد ناجماً عن تشوه مثبت.

يمكن دعم تشخيص آفة الطريق الهوائي الارتكاسية أو الربو (في الحالات الملتبسة) عن طريق قياس حجوم الرئة ومعدلات الجريان بعد استنشاق دخان مواد محرضة فعالة. وهذه المواد المحرضة يمكن أن تكون عناصر مقبضة قصبية غير نوعية مثل الميتاكولين أو تكون عناصر نوعية يبدي لها المريض قصة حساسية (الهواء البارد، مواد عضوية ولا عضوية). ويمكن للقياسات المتكررة بعد المعالجة بموسع قصبي إنشاقي أن تظهر درجة من الانسداد العكوس. سواء في الحالة العادية أو بعد التحريض القصبي.

يقوم اختبار الجهد القلبي الرئوي بقياس التهوية الدقيقة ومعدل التنفس ومقدار ثاني أكسيد الكربون المزفور ومعدل القلب وتخطيط القلب الكهربائي وقياس الإشباع النبضي أو غازات الدم الشريانية خلال الجهد المتدرج. وتستخدم القيم من أجل تقييم المساهمة القلبية والرئوية في حدوث الزلة التنفسية والحد من التمرين. ويمكن استخدام النتائج من أجل التمييز بين المحددات الفيزيولوجية القلبية والرئوية وعدم التكيف.

يستخدم اختبار تخطيط النوم المتعدد polysomnography من أجل تقييم المرضى من ناحية اضطرابات النوم. ويتم وضع التشاخيص بالاعتماد على التسجيل المستمر لتخطيط دماغ كهربائي وتخطيط قلب كهربائي وحركة جدار الصدر وتخطيط عضلات كهربائي للحجاب الحاجز وقياس إشباع نبضي ومراقبة مسجلة بالفيديو خلال النوم. وبالاعتماد على مثل هذه القياسات، يصبح بالإمكان إظهار وجود تنفس مضطرب أثناء النوم والتمييز بين الأسباب العصبية المركزية والأسباب المحيطية لهذا الاضطراب.

## التبادل الغازي الرئوي:

إن حجر الزاوية في تقييم التبادل الغازي هو قياس غازات الدم الشرياني. حيث يتم تحليل عينات الدم الشريانية من أجل الـ pH والضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (Pao2) والضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني (Paco2). ويتم عادة حساب نسبة إشباع الخضاب بشكل روتيني من الـ Pao2 وهي القياس الدقيق لإشباع الخضاب ما عدا في حالة الانسمام بغاز أول أكسيد الكربون. وعندما يكون هنالك شك بوجود انسمام بأول أكسيد الكربون، يجب قياس إشباع الخضاب بالأكسجين مباشرة. يشير الـ Paco2 إلى التهوية، في حين أن الـ Pao2 يعكس كفاية التبادل الغازي. ويتم استخدام قياس الفرق في الأكسجين السنخي-الشرياني (والذي يسمى أحياناً الممال A-a) من أجل تقييم وجود ضعف في التبادل الغازي بالإضافة إلى تحديد شدة هذا الضعف. ومن أجل حساب الممال A-a، يتم طرح الـ Pao2 المقاس (المحسوب مع كون المريض يتنفس هواء الغرفة) من الضغط الجزئي المحسوب للأكسجين السنخي (PAO2). يبلغ مقدار الممال A-a في الحالة الطبيعية حوالي 10 ملمز لدى الشخص السليم الشاب ويزداد مع العمر وزيادة جزء الأكسجين الشهيقي. يمكن مشاهدة ممال A-a غير طبيعي في الآفة الرئوية البرانشيمية، وقصور القلب الاحتقاني، والداء الوعائي الرئوي، الأمر الذي يجعله اختباراً حساساً لكنه غير نوعي.

يتم استخدام pH الدم الشرياني والـ PCO2 وبيكربونات المصل (HCO3?) من أجل حساب الحالة الحمضية القلوية باستخدام معادلة هيندرسون-هيسلباخ:

$$pH = pK_a \quad \log [HCO3?]/ 0.03\ Pco2$$

تظهر في الجدول 16-1 قائمة ببعض المعادلات الإضافية المشتقة من هذه العلاقة والتي تساعد في تفسير الحالة الحمضية القلوية. وعندما يكتشف وجود اضطراب حمضي - قلوي، يصبح من الضروري تحديد فيما إذا كان السبب البدئي هو تنفسي أو استقلابي وتقييم درجة المعاوضة التي تحصل.

عند المرضى الذين يكونون ناقصي الأكسجة، يؤدي قياس الـ Pao2 في هواء الغرفة مقارنة بقياسه عندما يتلقى المريض أكسجين 100٪ إلى التمييز بين عدم تطابق التهوية/ الإرواء وبين التحويلة. حيث أنه

**الجدول 16-1: القيم الطبيعية لغازات الدم الشريانية:**

Po2 = 104 – 0.27 × العمر

Pco2 = 36 – 44

pH = 7.35 – 7.45

الممال الأكسجيني السنخي – الشرياني = 2.5 + 0.21 × العمر

عند مرضى عدم تطابق التهوية/ الإرواء. سوف يرتفع الـ Pao2 بشكل واضح مع الزيادة في الجزء من الأكسجين في الشهيق. في حين أنه عند مرضى التحويلة تظهر إضافة الإعاضة بالأكسجين القليل من التأثير على الـ Pao2 بسبب أن الدم لا يصبح بتماس مع الأسناخ المهواة. وفي الواقع، إن الغالبية العظمى من حالات التحويلة المحسوبة تكون ناجمة عن قيمة منخفضة جداً لنسبة التهوية / الإرواء أو تحويلة فيزيولوجية بدلاً من تحويلة تشريحية. وعند المرضى ذوي الدرجات الشديدة من نقص الأكسجة يمكن أن نشاهد عناصر من الحالتين معاً. وكلما ازدادت صعوبة الحصول على Pao2 كافي بتعويض الأكسجين، كلما كانت مساهمة التحويلة أكبر.

في حالة فرط الكربنة، يحدث ارتفاع في الـ Paco2 عندما تكون التهوية السنخية أقل مما يحتاجه إنتاج الـ CO2. ويعتبر كل من المنومات المسكنة والمركنات وآفة الجهاز العصبي المركزي من الأسباب الأساسية لنقص التهوية لدى مرضى ذوي رئتين طبيعيتين. وعند الأشخاص السليمين، يمكن التغلب على فرط الكربنة الناجم عن زيادة المسافة الميتة عبر زيادة التهوية الدقيقة. إلا أنه لدى مرضى الآفة الرئوية السادة أو ضعف العضلات التنفسية قد يتم الوصول بالتهوية إلى الحد قبل أن يصبح الـ Paco2 طبيعياً. تزداد حالة فرط الكربنة سوءاً لدى مرضى الآفة الرئوية السادة الشديدة عندما تحدث حالات شدة ما (مثل الانتان أو الحمى أو زيادة المعدل الاستقلابي بسبب الأدوية أو فرط نشاط الدرق) أو عند استخدام حميات غذائية تنتج الكثير من الـ CO2. إن فرط الكربنة الحاد يؤدي إلى حدوث التخدير بالـ CO2، الذي يثبط الجملة العصبية المركزية ويزيد من تثبيط التنفس. وكثيراً ما تبرز الحاجة لاستخدام التهوية الآلية لدى المرضى المصابين بحالات ارتفاع الـ Paco2 الحادة.

## قياس الأكسجة:

يعتبر قياس الأكسجة oximetry وسيلة موثوقة وغير جارحة لقياس إشباع الخضاب الدموي بالأكسجين. ويعتمد جهاز قياس الأكسجة على اختلاف طيف الامتصاص للخضاب المؤكسج والخضاب غير المؤكسج من أجل قياس الإشباع الأكسجيني. ويتم وضع المشعرات الحساسة عادة على الأصابع أو فصوص الأذن، التي تسمح بنقل الضوء من المصدر على أحد جانبي النسيج إلى الحساس على الجانب الآخر. وتبلغ دقة معظم هذه الأجهزة + أو – 4٪ بالنسبة للإشباع الذي يتجاوز 80٪، ولا يمكن الاعتماد عليها تحت هذا المستوى. وتتضمن العوامل التي تؤثر على دقة قراءات مقياس الأكسجة كلاً من الخضاب الكاربوكسيلي والخضاب الميتيلي واليرقان وتناقص الإرواء المحيطي. وبالرغم من فائدته في تقييم إشباع الخضاب، لا يمكن الاستعاضة بقياس الأكسجة عن غازات الدم الشرياني في تقييم ممال الأكسجين A-a أو كفاية التهوية.



# الفصل 17

# الآفـــة الرئويـــة الســـادة

إن تمييز الآفة الرئوية السادة obstructive lung disease هو تمييز وصفي يعتمد على شذوذ فيزيولوجي، هو انسداد جريان الهواء عبر الطرق الهوائية. وتتميز الآفة الرئوية السادة بتناقص معدلات جريان الهواء أثناء الزفير. وغالباً ما يترافق مع ارتفاع في السعة المتبقية الوظيفية ناجم عن احتباس الغاز. وتشمل الاضطرابات الرئيسية التي تسبب الانسداد كلاً من الربو asthma وتوسع القصبات bronchiectasis والنفاخ الرئوي emphysema والتهاب القصبات المزمن chronic bronchitis. ويستخدم تعبير الداء الرئوي الانسدادي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD) لكل من النفاخ الرئوي والتهاب القصبات المزمن، وهي آفات تنجم عادة عن تدخين السجائر أو استنشاق المخرشات المزمنة الأخرى، إلا أن الربو طويل الأمد غير المسيطر عليه بشكل جيد يمكن أن يؤدي أيضاً إلى COPD. ويظهر في الجدول 17-1 التصنيف السريري والمخبري للآفة الرئوية السادة.

## الفيزيولوجية الإمراضية لانسداد جريان الهواء:

يتناسب جريان الهواء عبر الشجرة القصبية بشكل طردي مع ضغط توجيه الجريان وبشكل عكسي مع المقاومة. ويمكن أن يتناقص جريان الهواء في الرئتين عند تضيق الطريق الهوائي، الأمر الذي يزيد المقاومة، أو عند فقدان الارتداد المرن للرئة، الأمر الذي ينقص من ضغط توجيه الجريان. وفي أغلب الأحيان يكون كلا النمطين من الاضطراب الفيزيولوجي موجودين.

يؤدي التهاب الطرق الهوائية إلى وذمة مخاطية مع زيادة إنتاج المخاط، وكلا الأمرين يؤدي إلى تضيق الطريق الهوائية. ويؤدي الالتهاب المستمر إلى فرط نمو الخلية الكأسية وفرط إفراز المخاط وفقدان الظهارة الهدبية، وحثل شائكي في الخلايا الظهارية للطريق الهوائية، وتدمير جدران الأسناخ، وحدوث تليف حول القصيبات. ويعتبر استنشاق دخان التبغ والمخرشات الأخرى ، والانتان المتكرر، وسوء الوظيفة المناعية المميزة للربو من الأسباب الأكثر شيوعاً لالتهاب الطريق الهوائية المزمن لدى الأشخاص المستعدين لذلك. ويمكن للالتهاب المستمر أو المتكرر أن يؤدي إلى تدمير العناصر البنيوية في جدران القصبات وقد يسبب حدوث التوسع القصبي المستمر والتشويه المشاهد في توسع القصبات.

تحاط الطرق الهوائية الناقلة بعضلات ملساء، والتي تحتوي على مستقبلات أدرينرجية وكولينرجية. يؤدي تحريض مستقبلات بيتا-2 الأدرينرجية من قبل الكاتيكولامينات الجائلة في الدوران إلى توسيع الطرق الهوائية، في حين أن تحريض مستقبلات تخريش الطرق الهوائية يؤدي إلى تقبض الطرق الهوائية عبر آلية كولينرجية يتوسطها العصب المبهم. وتحدث حالة تقبض القصبات بعد تخريش الطريق الهوائي في الحالة العادية من أجل منع استنشاق العوامل المؤذية، لكن في الحالات المرضية يمكن لهذه السبل أن تساهم في فرط فعالية الطريق الهوائية. وهنالك طيف واسع من الوسائط الكيميائية داخلية المنشأ التي تؤثر على مقوية الطريق الهوائية ومنها البروتياز وعوامل النمو والسيتوكينات.

يؤدي انسداد الطريق الهوائي إلى تبدلات مميزة في حجوم الرئة (الجدول 17-2). حيث يزداد الحجم المتبقي والسعة المتبقية الوظيفية، في حين أن السعة الرئوية الكلية قد تبقى طبيعية، لكنها غالباً ما تزداد. وتنخفض السعة الحيوية مع ازدياد الحجم المتبقي. وهنالك عوامل متعددة تساهم في زيادة السعة المتبقية الوظيفية والحجم المتبقي في الآفة الرئوية السادة. يؤدي تناقص الارتداد المرن للرئة إلى زيادة السعة المتبقية الوظيفية بسبب تناقص معاكسة القوة الدافعة للخارج التي يبديها جدار الصدر. إن فقدان مقوية الطريق الهوائي وتناقص تمططها بالرئة المحيطة في ال COPD، مع التقبض القصبي وتراكم المخاط في الربو الحاد، كل ذلك يسمح للطرق الهوائية بالانخماص في الحجوم الرئوية الأعلى واحتباس الهواء الزائد. في النهاية، وتحت ضغط الحاجة إلى زيادة التهوية الدقيقة، يمكن لتزايد المقاومة في الطريق الهوائي أن لا تسمح للرئتين بالتفريغ بشكل كامل خلال الوقت المتوفر للزفير.

لقد تم تمييز ثلاثة نتائج رئيسية لهذه التبدلات في الحجم الرئوي. إن التنفس بحجوم رئوية أعلى يتطلب تبدلاً أعلى في الضغط بالنسبة لنفس التبدل في حجم الرئة (راجع الشكل 15-2 أسفل)، وتؤدي هذه الحاجة إلى زيادة الجهد التنفسي. ثانياً، تؤدي الحجوم الرئوية الأعلى إلى وضع العضلات الشهيقية أمام عائق ميكانيكي. يتسطح الحجاب وبالتالي تنخفض قدرته على تبديل الحجم داخل الصدر، وتتقاصر جميع ألياف العضلات الشهيقية، مؤدية إلى تناقص التوتر التي تكون قادرة على إحداثه من أجل التأثير على التبدلات في الحجم الرئوي. تعتبر النتيجة الثالثة مفيدة، وتحدث في الحجوم الرئوية الأكبر، حيث يؤدي تمطط الطرق الهوائية المتضيقة والمنخمصة بواسطة البرانشيم الرئوي المحيط إلى إنقاص مقاومة الطريق الهوائي واحتباس الهواء.

تؤدي الآفة الرئوية السادة إلى اضطراب في التبادل الغازي لعدة أسباب. حيث يؤدي تدمير الأسناخ إلى إنقاص مساحة السطح المتوافرة للتبادل الغازي. وهذا الفقدان لمساحة السطح، بالاشتراك مع الانسداد القصبي وتبدل توزع الهواء المستنشق، يؤديان إلى عدم تطابق التهوية/ الإرواء، الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى نقص أكسجة الدم. يؤدي فرط نفخ الرئتين إلى زيادة حالات المنطقة 1، التي يتجاوز فيها الضغط السنخي للضغط الشرياني الرئوي. وهي عملية تؤدي إلى إيقاف الإرواء وإنتاج مسافة ميتة فيزيولوجية. إن فرط التهوية يمكن أن يؤدي إلى تجنب فرط كربنة الدم وليس نقص أكسجة الدم، حتى عند حدوث عدم التطابق التالي بين التهوية والإرواء. أحياناً، تزداد التكلفة الاستقلابية للتنفس

الجدول 17 -1: مميزات الآفات الرئوية السادة

| المرض | المظاهر السريرية | الموجودات المخبرية |
|---|---|---|
| الداء الرئوي الانسدادي المزمن | زلة تنفسية متزايدة مزمنة | تناقص معدلات الجريان الزفيري، نقص أكسجة وفرط كربنة في المرحلة النهائية من الداء |
| نفاخ رئوي | القليل من القشع أو عدم وجوده، الدنف-مرحلة نهائية | فرط نفخ، زيادة المطاوعة، انخفاض DLCO، نادراً عوز ألفا-1 أنتي تريبسين. |
| التهاب قصبات مزمن | القشع، قصة تدخين، تعرض صناعي | غير نوعية، نادراً ما تشاهد بشكل معزول دون درجات متغيرة من نفاخ الرئة. |
| الربو | زلة نوبية، سعال، وزيز، مع أو بدون محرضات بيئية | فرط فعالية الطريق الهوائية، استجابة للموسعات القصبية |
| توسع القصبات | عادة هنالك كميات كبيرة من القشع | صورة الصدر: قصبات متوسعة، تسمك جدار، ظلال طريق عربة الترام، انسداد مع أو بدون تقيد في اختبارات وظائف الرئة |
| متلازمة الأهداب غير المتحركة | انقلاب أحشاء، قلب أيمن التوضع، التهاب جيوب، عقم | شذوذ الـ dynenin في الخلايا المهدبة |
| عوز غاما غلوبولين الدم | | عوز واحد أو أكثر من الغلوبولينات المناعية |
| التليف الكيسي | التهاب جيوب، توسع قصبات، انسداد بالعقي، عقم | زيادة الكلور في العرق، طفرة في CFTR لقناة الكلور، ارتفاع الدسم في البراز، اضطراب اختلاف كمون المخاطية الأنفية |

CFTR= منظم التوصيل عبر الغشاء لا 0CF.

الجدول 17-2: الشذونات في الحجم الرئوي

| الحجم الرئوي | الآفة الرئوية | |
|---|---|---|
| | آفة سادة | آفة حاصرة |
| السعة الحيوية | D | D |
| السعة المتبقية الوظيفية | I | D |
| الحجم المتبقي | I | D |
| السعة الرئوية الكلية | N أو I | D |

D = تناقص، I = تزايد، N = طبيعي

وتصاب العضلات التنفسية بالتعب. ومع الوقت، «يعاد تضبيط» المستقبلات الكيميائية، بحيث يتم السماح للضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني Paco2 بالارتفاع، مما يؤدي إلى زيادة فعالية التهوية عبر الحد من تراكيز أعلى لغاز ثاني أكسيد الكربون في كل مرة تنفس، مما يؤدي إلى خفض التكلفة الاستقلابية. وتشاهد تبدلات شخصية واضحة في درجة الإصابة الميكانيكية وسعة الزيادة في الـ Paco2

## الربو:

الربو asthma هو آفة التهابية مزمنة تؤثر على الطرق الهوائية، وتصيب حوالي 3-5٪ من التعداد السكاني في الولايات المتحدة وقد تكون مميتة. وتتميز بنوب من تضيق الطريق الهوائي مع زيادة حساسية الطريق الهوائي للعديد من المحرضات، مع حدوث تراجع للنوبة عفوي أو دوائي. تصيب الاستجابة الالتهابية كلاً من الخلايا البدينة mast cell واللمفاويات التائية T والحمضات، التي تنتج العديد من الوسائط المنحلة (مثل السيتوكينات والليكوترينات، والبراديكينات). ويلعب التوازن بين السيتوكينات طليعة الالتهابية والسيتوكينات المثبطة دوراً مميزاً في إمراضية الربو. تتضمن الموجودات النسيجية في الربو كلاً من الارتشاح الخلوي وتشوه الظهارة والوذمة المخاطية والسدادات المخاطية في الطريق الهوائي. قد تشمل المحرضات أو المسببات التي تثير الاستجابة الالتهابية التعرض لمحسسات خارجية أو عوامل المضيف الداخلية دون أي سبب خارجي يمكن تمييزه. وحتى عند الأشخاص الذين لا توجد لديهم قصة ربو سابقة، يترافق الانتان التنفسي الحموي أحياناً مع زيادة في ارتكاس الطريق الهوائية تستمر لعدة أسابيع أو أشهر بعد زوال الانتان. ويتطور الربو عند بعض هؤلاء الأشخاص. وعندما يكون بالإمكان تمييز مسبب بيئي للهجمات الربوية، يجب تجنبه، أو في بعض الحالات يمكن للمعالجة المناعية أن تزيل حساسية المريض لهذه المادة المحسسة. وتشمل العوامل غير المحسسة التي يمكن أن تساهم أو تسرع حدوث الربو كلاً من القطرات الأنفية والداء القلسي المعدي المريئي والتعرض للبرد والجهد والتعرض للغازات أو الصوابين، والشدة العاطفية والهرمونات والانتانات التنفسية.

يعتمد تشخيص الربو على المعلومات السريرية والمخبرية. ويشتمل الثالوث التقليدي للأعراض كلاً من الوزيز المستمر والزلة التنفسية النوبية المزمنة والسعال المزمن. وتتضمن الأعراض المرافقة الأخرى كلاً من إنتاج القشع والألم أو الشد الصدري. وعند حدوث نفث الدم، يجب الشك بالتهاب الأوعية لشارغ - شتراوس، أو داء الرشاشيات الفطري الرئوي القصبي التحسسي أو توسع القصبات. وقد يتظاهر المرضى أحياناً بواحد أو تشارك من الأعراض المذكورة. قد تزداد الأعراض سوءاً أو تحدث فقط أثناء الليل.

يمكن للاختبارات التشخيصية أن تساعد في تأكيد تشخيص الربو. بالإضافة إلى تقييم شدة التسارع الحاد وعكوسية انسداد جريان الهواء (الجدول 17-3). يمكن لاختبار التحريض بالميتاكولين أو الهيستامين أن يكشف فرط الفعالية القصبية ويدعم تشخيص الربو

**الجدول 17-3: الدراسات التشخيصية في الربو**

| | |
|---|---|
| اختبار وظيفة الرئة الروتيني | تناقص $FEV_1$، فرط النفخ، حدوث التحسن بموسعات القصبات |
| اختبار وظيفة الرئة النوعي | |
| الميتاكولين أو تحدي الهواء البارد | الإشارة إلى وجود فرط فعالية قصبية غير نوعية، يحدث التقبض القصبي بجرعات أقل في حالة الربو |
| التحدي بعناصر نوعية، مهنية، دوائية، الخ | تجرى أحياناً |
| صورة الصدر | ارتشاحات سريعة الزوال وتوسع قصبي مركزي في ال ABPA |
| الاختبارات الجلدية | تظهر التأتب، قيمة منخفضة ما عدا إيجابية اختبار الوخز بالنسبة للرشاشيات الدخنية في ال ABPA |
| الاختبارات الدموية | تزداد محبات الحمض وIgE عادة في التأتب. وقد تكون المستويات مرتفعة جداً في ال ABPA، وتزداد الرشاشيات المترسبة في العديد من مرضى ال ABPA لكن ليس كلهم. |

ABPA = داء الرشاشيات الرئوي القصبي التحسسي، $FEV_1$ - الحجم الزفيري الأقصى في 1 ثانية، IgE = الغلوبولين المناعي E.

في الحالات الملائمة عندما تكون نتائج اختبارات الوظيفة الرئوية المعتادة طبيعية.

إن تدبير الربو يحتاج إلى التثقيف والتعاون في الجزء المتعلق بالمريض. يمكن استخدام مقاييس جريان زفيري قمي بسيطة غير مكلفة في المنزل من أجل مراقبة انسداد الجريان الهوائي. ويجب الحصول على دفتر يومية. ووضع مخطط واضح لاستخدام معلومات الجريان القمي في التدخل باكراً في حالات تسارع حدوث النوب وتعديل المعالجة طويلة الأمد من أجل الحصول على سيطرة مثالية على الأعراض. يعتبر إعطاء الستيروئيدات القشرية الإنشاقية ضمن جداول هو حجر الزاوية في المعالجة الجيدة لجميع حالات الربو المعتدلة النوبية. ويمكن إضافة الموسعات القصبية طويلة الأمد وقصيرة الأمد من أجل تحقيق المزيد من السيطرة على الأعراض عند الحاجة. وقد أظهرت مثبطات الليكوترينات فعالية عند إضافتها إلى المعالجة المحافظة لكنها لا تعيض عن الستيروئيدات القشرية. وقد يكون لمستحضرات التيوفيللين تأثيرات مفيدة إضافية لدى بعض المرضى. إلا أن النافذة العلاجية الضيقة والفعالية المتوسطة لهذه المستحضرات تحد من قيمتها.

يشير الربو الشديد الحاد (أو الحالة الربوية status asthmaticus) إلى هجمة تشنج قصبي شديدة لا تستجيب للمعالجة الروتينية. وهذه الهجمات قد تكون مفاجئة (الربو الحاد المفرط hyperacute asthma) وقد تكون مميتة بسرعة، حتى قبل البدء بالعناية الطبية. لكن في أغلب الحالات يظهر المرضى قصة زلة تنفسية متدرجة خلال ساعات أو أيام، مع زيادة استخدام الموسع القصبي. ويمكن للمرضى المصابين بتسارع شديد للحالة أن يتظاهروا بـ (1) صعوبة في الكلام، (2) استخدام عضلات إضافية في الشهيق، (3) بنبض عجائبي pulsus paradoxus، (4) زلة اضطجاعية، (5) تعرق شديد، (6) تبدلات في الحالة العقلية تتراوح بين الاستثارة والوسن. وعند المرضى الذين تظهر لديهم هذه الموجودات، يجب أن تكون المعالجة فورية وهجومية، مع الاستمرار بمراقبة إشباع الأكسجين الدموي بواسطة مقياس الإشباع النبضي، والذي يتم الاستعاضة عنه غالباً بقياس غازات الدم الشريانية من أجل تقييم فرط كربنة الدم. إن ارتفاع ال PACO2 لدى مريض ربوي يعتبر علامة منذرة بالسوء وقد تشير إلى حالة إسعافية قصوى. ويحتاج مثل هؤلاء المرضى إلى متابعة مباشرة مستمرة مع المراقبة، وفي كثير من الأحيان تبرز الضرورة للجوء إلى التهوية الآلية. يجب قياس معدلات الجريان الزفيري القمي بشكل متكرر من أجل تقييم الاستجابة لمعالجة.

## الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

إن مرضى ال COPD غالباً ما يكونون مصابين بانسداد طريق هوائي بطيء التطور غير عكوس. وغالباً ما يتقاطع سير المرض هنا بتسارعات نوبية تتميز بزيادة الزلة التنفسية وزيادة إنتاج القشع وتبديل في ميزات القشع وأحياناً قصور تنفسي حاد. وقد تنجم هذه التسارعات عن انتان طريق تنفسي جرثومي أو حموي، أو قصور قلب، أو ضعف مطاوعة المريض للمعالجة الموصوفة، أو تشنج قصبي حاد. وقد يكون أحياناً من الصعب سريرياً تشخيص الصمات الرئوية عند مثل هؤلاء المرضى بسبب الآفة الرئوية المستبطنة والأنماط الشاذة للتهوية والإرواء في الحالة العادية.

يستغرق ال COPD عادة سنوات لكي يصبح واضحاً سريرياً. وعادة ما يتم وضع التشخيص في البدء لدى المرضى في أواسط العمر أو الأكبر سناً. وتعتبر الزلة التنفسية أثناء الجهد هي العرض الأبكر. لكن هذا العرض غالباً ما تتأخر الإشارة إليه حتى فترة متأخرة من المرض بسبب أن المريض ينقص تدريجياً من الجهد الذي يبذله من أجل تجنب الأعراض. وفي حالات أخرى. قد يؤدي انتان تنفسي حاد إلى تناقص تالي في الوظيفة الرئوية. ويتميز مرضى التهاب القصبات المزمن بالتعريف بسعال منتج مزمن. ومع تطور ال COPD، يمكن للفحص السريري أن يظهر زيادة في القطر الأمامي الخلفي للصدر ( مشيراً إلى فرط نفخ الرئة المزمن)، واستخدام عضلات إضافية في التنفس، وزرقة محيطية، و(بإصغاء الصدر) تناقص في الأصوات التنفسية وتطاول فترة الزفير.

تشكل اختبارات وظائف الرئة الوسائل الأكثر حساسية لوضع تشخيص ال COPD. وبالرغم من كون تدخين السجائر هو السبب الأكثر شيوعاً دون منازع لل COPD، إلا أن أقل من 1 من أصل خمسة مدخنين يتطور لديهم هذا المرض. ويمكن لعلامات انسداد جريان الهواء على اختبارات الوظيفة التنفسية أن تميز المرضى المؤهبين لذلك. وتتضمن الموجودات الباكرة على اختبارات وظائف الرئة تناقص معدلات الجريان على حجوم رئوية أصغر، يتلوها انخفاضات في الحجم الزفيري القسري خلال 1 ثانية ( FEV1) والسعة الحيوية القسرية، مع درجات متبدلة من الزيادات في الحجم المتبقي والسعة المتبقية الوظيفية، وتناقص في سعة انتشار أحادي أكسيد الكربون ( DLCO) في الرئتين. وتختلف أنماط اختبارات وظائف الرئة اعتماداً على كون الآفة المسيطرة هي التهاب قصبات مزمن أو نفاخ رئوي. إن الدليل على احتباس الغاز وتناقص سعة الانتشار تعتبر علامات مميزة

لنفاخ الرئة، وهذه التبدلات تكون أقل سيطرة لدى مرضى التهاب القصبات المزمن. وحيث أن معظم المرضى يملكون عناصر لكل من نفاخ الرئة والتهاب القصبات المزمن، لذلك يفضل النظر إلى الـ COPD على أنه طيف يحمل التهاب القصبات المزمن ونفاخ الرئة على قطبيه، لكن تظهر درجات مختلفة من كلا المرضين في الصورة السريرية المعتادة. يتميز الـ COPD بانسداد مثبت مع تناقص أو غياب الاستجابة للموسعات القصبية، ما لم يكن هنالك ربو مرافق موجود. وتظهر دراسة غازات الدم الشريانية عادة زيادة عرض الممال السنخي الشرياني (A-a). وفي الحالات الأكثر تطوراً يمكن أن نجد أيضاً فرط كربون الدم. ترتبط الزلة التنفسية بكل من نقص أكسجة الدم وزيادة الجهد التنفسي. وقد يزداد نقص الأكسجة سوءاً خلال الجهد والنوم. ويمكن لنقص الأكسجة الشديد المستمر (الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني Pao2 <60 ملمز) أن يؤدي إلى حدوث فرط كريات حمر erythrocytosis. وقد ينجم فرط التوتر الرئوي عن تشارك كل من فقدان مساحة السطح المقطعي للسرير الوعائي الرئوي والتقبض الوعائي الرئوي الناجم عن نقص الأكسجة السنخية و(في مراحل متأخرة من المرض) زيادة لزوجية الدم التالية لفرط الكريات الحمر. ويمكن لزيادة الحجم البعدي في البطين الأيمن الناجمة عن فرط التوتر الرئوي المزمن أن تؤدي إلى حدوث قصور بطيني أيمن (قلب رئوي cor pulmonale)، والذي قد يصبح المشكلة الأكثر صعوبة في التدبير.

هنالك تعاريف دقيقة تفيد في فهم الـ COPD، كما يبدو في الفقرات التالية.

## آفة الطرق الهوائية الدقيقة:

تحدث التظاهرات الأبكر لـ COPD في الطرق الهوائية المحيطية. وتظهر اختبارات وظائف الرئة في البدء تناقصاً في جريان الهواء عند الحجوم الرئوية الأصغر حتى رغم وجود $FEV_1$. وتتضمن الشذوذات التشريحية كلاً من التهاب القصيبات الانتهائية والتنفسية، وتليف جدران الطرق الهوائية وحثل الخلية الكأسية. وأحياناً مناطق من التهاب القصبات المطموسة.

## نفاخ الرئة:

يشير نفاخ الرئة إلى ضخامة شاذة في المسافات الهوائية كنتيجة لتدمير تدريجي متزايد في جدران الأسناخ. ولدى بعض المرضى، تندمج هذه المسافات الهوائية الشاذة لتشكل مسافات هوائية ضخمة غير وظيفية بشكل أساسي هي فقاعات (bullac)، والتي تضغط المناطق المحيطة ضمن الرئة الطبيعية. وترتبط درجة الانسداد لدى مرضى COPD أكثر ما يكون مع شدة النفاخ الرئوي.

ما تزال الآلية الإمراضية للنفاخ الرئوي غير مؤكدة. رغم أن النظرية الحديثة الأكثر شيوعاً هي أن الالتهاب المتكرر وطويل الأمد يؤدي إلى تحرر أنزيمات حالة للبروتين ضمن الرئتين بمقادير كبيرة جداً لا يمكن تعديلها بمضادات البروتياز داخلية المنشأ، مؤدية إلى ما يسمى بظاهرة عدم التوازن بين البروتياز ومضاد البروتياز. وتقوم الأنزيمات الحالة للبروتين التي لا يتم معاكستها بهضم النسيج الرئوي وتؤدي إلى تدمير ثابت ومستمر. وقد نشأت هذه النظرية من الاكتشاف الذي أظهر وجود ضعف موروث في المورثة التي تعطي شفرة أنزيم ألفا-1 أنتي تريبسين (وهو مضاد البروتياز الداخلي المنشأ الأساسي) هو الذي يؤهب لتطور نفاخ الرئة غير الناضج، خاصة عند المرضى الذين يدخنون السجائر. يؤدي تدخين السجائر (وهو السبب الأساسي لنفاخ الرئة) إلى زيادة عدد العدلات والبالعات الكبيرة في الأسناخ. ويحرض تحرير البروتياز من الخلايا الالتهابية، ويضعف فعالية مضادات البروتياز (وهو تبدل يمكن أن ينتج عوزاً نسبياً في مضادات البروتياز حتى بوجود تراكيز طبيعية لأنزيم ألفا-1 أنتي تريبسين).

تشير صور الصدر البسيطة إلى فرط انتفاخ الرئة، مع انضغاط الحجابين وزيادة قطر الصدر الأمامي الخلفي ووجود مسافة هوائية واسعة خلف القص. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للمناطق مفرطة الشفافية وتناقص التوعية أن تشكل أدلة واضحة. وتشير ضخامة الشرايين الرئوية إلى فرط توتر رئوي ثانوي. ويعتبر تصوير الصدر الطبقي المحوسب أكثر حساسية من صورة الصدر البسيطة في كشف النفاخ الرئوي ويعطي المزيد من المعلومات حول وجود وتوضع الفقاعات وتوزع الاضطرابات التشريحية الرئيسية. وتعتبر هذه المعلومة أساسية عندما يتم تقييم المرضى لعملية استئصال الفقاعة أو جراحة إنقاص حجم الرئة.

## التهاب القصبات المزمن:

يعرف التهاب القصبات المزمن بأنه سعال مستمر يؤدي إلى إنتاج القشع لفترة أكثر من 3 أشهر في كل من السنوات الثلاث الأخيرة. وكما هو الأمر في نفاخ الرئة، يعتبر تدخين السجائر السبب الأساسي. إلا أن التعرض لملوثات أخرى قد يلعب دوراً هاماً. وتتضمن الموجودات الإمراضية هنا كلاً من فرط تصنع الخلية الكأسية، وتراكم المخاط، والتليف.

## توسع القصبات:

يشير توسع القصبات bronchiectasis إلى توسع مستمر وغير طبيعي في القصبات، وينجم عن تبدلات مدمرة في الطبقات العضلية والمرنة لجدران القصبات يمكن أن تكون معممة أو موضعة. وقبل تطور الصادات والتمنيع ضد الآفات الحموية الشائعة عند الأطفال، كان توسع القصبات يبدأ عادة بنوبة حادة من ذات رئة تنخرية خلال مرحلة الطفولة، يتلوها فاصلة طويلة خالية من الأعراض مع ظهور الأعراض السريرية في وقت متأخر من الحياة فيما بعد. وفي وقتنا الحاضر، أصبحت الأسباب الشائعة لتوسع القصبات في البلدان المتقدمة هي داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي، وحالات عوز الغلوبولينات المناعية المؤهبة للانتانات التنفسية المزمنة، واضطراب آليات تنظيف الطريق الهوائي، وفي أغلب الأحيان يكون السبب هو التليف الكيسي cystic fibrosis (CF). وتشكل متلازمة كارتاغنر (أو الأهداب غير المتحركة) اضطراباً وراثياً نادراً يصيب الأنابيب المجهرية الهدبية ويضعف تنظيف الطريق الهوائي. ويتضمن الثلاثي المميز لهذه المتلازمة كلاً من التهاب الجيوب وانقلاب الأحشاء والعقم.

يقترح تشخيص توسع القصبات عادة بعد قصة سعال مزمن، قد يكون جافاً أو منتجاً لكميات كبيرة من القشع. ويمكن للمرضى الذين يظهرون في البدء توسع قصبات جاف أن ينتجون القشع فيما بعد. ويعتبر القشع ذو الخيوط المدماة شائعاً لدى هؤلاء المرضى، ونادراً ما يحدث النفث الدموي. ويمكن أن يؤدي إصغاء الرئتين إلى سماع أصوات فرقعة فوق الجزء الرئوي المصاب، وأحياناً نشاهد تبقرط الأصابع digital clubbing قد تكون صورة الصدر طبيعية أو قد تظهر فقط زيادة العلامات الخلالية والانحصاص الخطي. إلا أن العلامة الأساسية والنموذجية هي ظهور خطوط متوازية في الساحتين الرئويتين المحيطيتين (توصف بأنها «خطوط سير الترام» tram tracks) وهي تعكس تسمك الجدران القصبية التي لا تتمدد من القسم الداني إلى القاصي. يتم وضع التشخيص الأكيد وتحديد امتداد المرض

باستخدام تقنية التصوير الطبقي المحوسب عالي الوضوحية. وتظهر اختبارات وظائف الرئة درجات متبدلة من الانسداد.

## التليف الكيسي:

التليف الكيسي CFهو آفة وراثية جسمية مقهورة تصيب أجهزة عضوية متعددة (الجدول 17-4). وهو السبب الوراثي الأكثر شيوعاً للموت في تعداد العرق الأبيض. مع نسبة حدوث الحملة حوالي 1 من 25، والمصابين حوالي 1 من 3200 ولادة حية. تحدث الطفرة على مورثة واحدة هي التي تعطي الشفرة لـ CFTR (منظم النقل عبر الغشاء لـ CF). وهو قناة للكلور منظمة بأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي تكون موجودة عادة على السطح القمي للخلايا الظهارية. ويؤدي فشل إنتاج بروتين الـ CFTR إلى ضعف نقل الكلور وزيادة عود امتصاص الصوديوم في ظهارة الطريق الهوائي والأقنية. ويسبب إنتاج مفرزات لزجة وسميكة بشكل غير طبيعي في السبيل التنفسي والكبدي الصفراوي والمعدي المعوي والتناسلي وفي المعثكلة. وتؤدي هذه المفرزات الشاذة إلى انسداد اللمعة وتخريب الأقنية خارجية الإفراز المتوعة. وتشكل الطفرة ΔF508 الطفرة الأكثر شيوعاً وتشاهد في 65٪ من المرضى. وهي فقدان الشفرة للفينيل ألانين في الموضع 508 من البروتين. وحتى وقتنا الحاضر، تم تمييز أكثر من 800 طفرة في الـ CFTR.

**الجدول 17-4: إصابة الأعضاء في التليف الكيسي**

**رئوية:**
السعال وإنتاج القشع
ذوات الرئة الناكسة
فرط الفعالية القصبية
نفث الدم
الريح الصدرية
تبقرط أصابع واضح
قلب رئوي
**الطريق التنفسي العلوي:**
بوليبات أنفية
التهاب جيوب مزمن
**هضمية:**
الانسداد بالعقي عند حديثي الولادة
انسداد الأمعاء البعيدة
هبوط المستقيم
الفتوق
سوء الوظيفة المعثكلية خارجية الإفراز مسببة إسهالاً دهنياً، سوء تغذية، عوز فيتامينات.
التهاب معثكلة حاد (نادر)
الداء السكري
التشمع وفرط التوتر البابي
التهاب الغدد اللعابية
التحصي المراري
**بولية تناسلية:**
فقدان النطف
تناقص معدل الخصوبة عند النساء
التحصي الكلوي

بالرغم من أن التظاهرات المعدية المعوية لـ CF ترتبط بالنمط المورثي، إلا أن شدة الآفة الرئوية بالـ CF (والتي تكون مسئولة عن 90٪ من الوفيات) لا ترتبط بذلك. وهنالك العديد من المورثات المعدلة الالتهابية والعوامل البيئية التي تؤثر على شدة الإصابة الرئوية لدى هؤلاء المرضى.

في مرضى الـ CF، يتم استعمار السبيل التنفسي العلوي والسفلي في البدء من قبل العنقوديات المذهبة، ومن ثم تأتي المستدميات النزلية، وفي النهاية نجد العصيات الزرق. ويؤدي الانتان والالتهاب المستمر إلى تدمير الجدار القصبي وحدوث توسع القصبات. ويؤدي تراكم المخاط في الطرق الهوائية الصغيرة على إحداث توسعات كيسية بعد الانسداد وتدمير برانشيمي. ويتحرض الانسداد التنفسي المتزايد، وفي النهاية يموت معظم المرضى بسبب القصور التنفسي. وتتضمن اختلاطات الآفة التنفسية بالـ CF كلاً من الريح الصدرية ونفث الدم. وعادة ما يكون النفث الدموي محدوداً، لكنه قد يصبح أحياناً كتلياً ومميتاً.

يتم وضع تشخيص الـ CF بقياس تركيز شاردة الكلور في العرق. ويعتبر التشخيص مؤكداً إذا كانت الصورة السريرية متوافقة مع الـ CF وكان تركيز الكلور في العرق المجرى قياسه في مختبر مؤهل أعلى من 60ميلي مكافئ/ل في مناسبتين منفصلتين. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق تحديد النمط المورثي genotyping. ويمكن للمسح المورثي أن يكشف أكثر من 90٪ من الحملة. وبالرغم من كون معظم المرضى يتم تشخيصهم في الطفولة، إلا أن هنالك القليل من المرضى ذوي الإصابات الأخف لا يتم تشخيصهم إلا بعد البلوغ. ومع التحسينات في تقنيات التشخيص والمعالجة، إرتفع معدل البقيا الوسطي لمرضى الـ CF من 14 سنة في عام 1969 إلى 32 سنة في عام 2000. وتتوقع الدراسات بأنه في نهاية العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، سوف يكون أكثر من 50 ٪ من مرضى الـ CF قد تجاوزوا الـ 18 سنة من العمر. ويجب التفكير بالـ CF لدى أي مريض لديه حالة غير مفسرة لآفة جيوب مزمنة أو توسع قصبي أو سوء امتصاص ناجم عن قصور معثكلي خارجي الإفراز، بغض النظر عن العمر.

يتألف جوهر المعالجة في الـ CF من التقيد الصارم بقواعد الصحة في الطرق الهوائية، والدعم الغذائي الذي يتضمن معيضات الأنزيمات المعثكلية، والصادات والموسعات القصبية، وإعطاء DNasc البشري الإرذاذي (الذي ينقص من لزوجة القشع عن طريق هضم DNA الخلية الالتهابية). ويؤدي إنشاق التوبرامايسين ( بجرعة 300 ملغ مرتين يومياً، لمدة شهر كل شهرين) إلى إبطاء معدل الانخفاض في الوظيفة الرئوية. وتتضمن المعالجة المثالية لمرضى المرحلة النهائية من الآفة الرئوية عملية زراعة الرئة ثنائية الجانب. وفي المستقبل، قد يكون من الممكن أن تؤدي المعالجة المورثية إلى شفاء الـ CF.

## المعالجة:

لا توجد معالجة شافية لـ COPD، وتهدف المعالجة إلى السيطرة على الأعراض وتجنب البيئات المؤذية.

### المعالجة الدوائية:

يتم تصنيف الأدوية المستخدمة في علاج الآفة الرئوية السادة ضمن 4 زمر أساسية، هي الموسعات القصبية والأدوية المضادة للالتهاب والصادات

الجدول 17-5: المعالجة الدوائية في انسداد الطريق الهوائي

**الماثلات الودية:**

عناصر نوعية لبيتا-2: ميتوبروتيرينول، تيربوتالين، ألبوتيرول

الأدرينالين

**الميتيل كزانتينات:**

التيوفيللين

الأمينوفيللين

**مضادات الكولينرجية:**

الأتروبين

إيبراتروبيوم برومايد

**الأدوية المضادة للالتهاب:**

الستيروئيدات القشرية

كرومولين الصوديوم.

وحالات المخاط (الجدول 17-5). وقد أعطي الصنفين الأوليين المزيد من الاهتمام في هذا الفصل.

## الموسعات القصبية:

تعتبر الماثلات الودية sympathomimetics (محاكيات المستقبلات بيتا-2 الأدرينرجية) الموسعات القصبية الأكثر فعالية وقوة. إلا أن دواء إيبراتروبيوم برومايد من مضادات الكولينرجية قد يكون أفضل في الـ COPD. وفي الممارسة العملية، ربما يكون من الأفضل المزج بين العنصرين، ما عدا في العناية المزمنة بالمرضى الشباب المصابين بالربو الصرف. ويعتبر الألبوتيرول العنصر الأكثر شيوعاً من محاكيات بيتا، ويتميز تأثيره الموسع للقصبات بأنه سريع البدء وقصير الأمد نسبياً. ويمكن أخذ السالميترول المحاكي لبيتا طويل أمد التأثير مرتين يومياً ويعتبر فعالاً في المعالجة الداعمة، كما أنه يملك تأثيراً مضاداً للالتهاب يمكن أن يساهم في فعاليته. يشكل التيوتروبيوم مضاد كولينرجي طويل الأمد وسوف يصبح متوافراً في الولايات المتحدة قريباً. وقد تبين أنه يحسن الأعراض لدى مرضى الـ COPD. يمكن إعطاء الأدوية الموسعة للقصبات عبر استخدام جهاز إنشاق ذو جرعة مقاسة metered-dose inhaler (MDI) أو جهاز إرذاذ nebulizer. تتميز طريقة الإنشاق MDI بإمكانية حمل الجهاز وسهولة الإعطاء وملاءمته. وعندما يستخدم بشكل صحيح مع مباعدة، يصبح فعالاً مثل الإرذاذ في إعطاء الدواء. لا يتميز الإرذاذ عن استخدام أجهزة MDIs في التدبير طويل الأمد للآفة الرئوية السادة، ماعدا عند المرضى غير القادرين على التعود على استخدام MDI.

تعتبر الميتيل كزانتينات (مثل التيوفيللين) عوامل محاكية ودية جهازية ضعيفة ذات نافذة علاجية ضيقة، ولا تتدخل ضمن أدوية الخط الأول في معالجة الآفة الرئوية السادة. إلا أنه يتم حالياً تطوير مشتقات أحدث ذات نظام سلامة أفضل. يمكن لمستحضرات التيوفيللين أن تؤمن المزيد من التوسيع القصبي لدى مرضى الـ COPD أو الربو الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ لمحاكيات بيتا الإنشاقية. وعندما تستخدم هذه الأدوية، يجب الحفاظ على التراكيز الدموية لها قريبة من الحد الأدنى للمجال العلاجي (بين 8-12 مكغ/مل). إن الانسمام شائع عند تراكيز أعلى من 20 مكغ/مل. يتناقص استقلاب التيوفيللين بتأثير العديد من الأدوية شائعة الاستخدام، ويمكن الوصول إلى التراكيز المصلية السمية للتيوفيللين بسرعة عندما تعطى مثل تلك الأدوية ما لم يتم تعديل جرعة التيوفيللين بشكل مناسب. وتتضمن التأثيرات السمية للتيوفيللين تأثيرات هضمية وقلبية وعصبية. إن الانسمام الشديد بالتيوفيللين يحتاج إلى تزويد الدم بالفحم النباتي charcoal وكثيراً ما يكون مميتاً.

## الأدوية المضادة للالتهاب:

تعتبر الستيروئيدات القشرية الإنشاقية الخط الأول من العناصر الستيروئيدية القشرية المضادة للالتهاب المستخدمة في علاج مرضى الربو الذين يحتاجون إلى أكثر من الاستخدام المعتاد للماثلات بيتا. وتكون الستيروئيدات القشرية الفموية ضرورية أحياناً بشكل متقطع لدى مرضى الربو الشديد أو خلال التسارعات المتوسطة أو الشديدة. وتتمتع طريقة الإعطاء الفموي والوريدي للستيروئيدات بتأثير متساوي لدى المرضى الذين يستطيعون تناول الأدوية الفموية. ويجب تجنب إعطاء الستيروئيدات الجهازي طويل الأمد ما لم تكن هنالك ضرورة مطلقة. وتتضمن التأثيرات الجانبية لإعطاء الستيروئيدات الجهازي طويل الأمد كلاً من زيادة الوزن وترقق العظام وفرط سكر الدم والتثبيط المناعي وكبت قشر الكظر وارتفاع الضغط الجهازي ومتلازمة كوشينغ واعتلال العضلات والاضطرابات النفسية. إن الستيروئيدات القشرية الإنشاقية عالية الجرعة تسبب القليل من التأثيرات الجهازية، لكنها في الاستخدام طويل الأمد تزيد من خطورة حدوث الساد وترقق العظام. وكقاعدة عامة، يجب إبقاء المرضى على الجرعة الأدنى من الستيروئيد الإنشاقي التي تسيطر على أعراضهم، مع زيادة الجرعة بشكل عابر خلال الأزمات.

يمكن لمعاكسات الليكوترين الفموية أن تشكل بدائل فعالة للستيروئيدات القشرية الإنشاقية لدى بعض المرضى ذوي الإصابة الخفيفة. أما في حالة الإصابة المتوسطة أو الشديدة، فيمكن أن تقلل من جرعة إعطاء الستيروئيد. ويترافق الاستخدام طويل الأمد لمعاكسات الليكوترين مع زيادة خفيفة في نسبة حدوث متلازمة شارغ-شتراوس، لكن لم يتضح حتى الآن فيما إذا كان هذا الترافق هو نتيجة لتأثير معاكسات الليكوترين أو فيما إذا كان سحب الستيروئيدات القشرية يزيل من تغطية آفة مستبطنة موجودة أصلاً.

يفترض بأن كرومولين الصوديوم ونيدوكروميل تؤثران عبر تثبيت أغشية الخلايا البدينة وبالتالي تمنع تحرير الوسائط الالتهابية. وتشكل هذه الأدوية عناصر فعالة في المعالجة الداعمة في الربو عند الأطفال وأحياناً لدى البالغين المصابين بالتأتب أو مكون تحسسي فعال. ولا تفيد في التسارعات الحادة للربو.

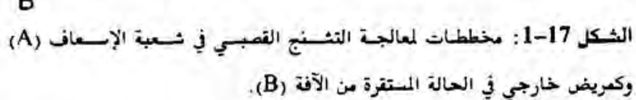
تظهر في الشكل 17-1 مخططات للمعالجة قصيرة الأمد وطويلة الأمد للربو والـ COPD. ويعتبر كل من تثقيف المريض وتطوير واستخدام خطة منطقية واعتماد العناية المستمرة بدلاً من العناية النوبية من قبل الطبيب هي الأساس في السيطرة على هذه الأمراض.

# المعالجة بالأكسجين:

كثيراً ما تعتبر المعالجة بالأكسجين ضرورية في التسارعات الحادة للآفة الرئوية السادة. ويمكن أن يؤدي رفع محتوى الشهيق من الأكسجين لدى المرضى المصابين بنقص تهوية مزمن ولديهم Paco2 مرتفع إلى زيادة سوء فرط الكربنة في الواقع. تتمتع المعالجة المعيضة بالأكسجين بتأثيرين يساهمان في هذه الاستجابة هما تناقص حافز التهوية ناقصة الأكسجة وزيادة سوء عدم التطابق بين التهوية والإرواء





**الشكل 17-1**: مخططات لمعالجة التشنج القصبي في شعبة الإسعاف (A) وكمريض خارجي في الحالة المستقرة من الآفة (B).

الذي ينجم عن التوسع الوعائي المفعّل بالأكسجين السنخي لدى الوحدات الرئوية ضعيفة التهوية. وبالرغم من ذلك، يجب الحفاظ على الأكسجين الشرياني ضمن مجال مقبول يتوافق مع الحياة حتى في حالة القصور التنفسي الحاد الذي يتطلب التهوية الآلية.

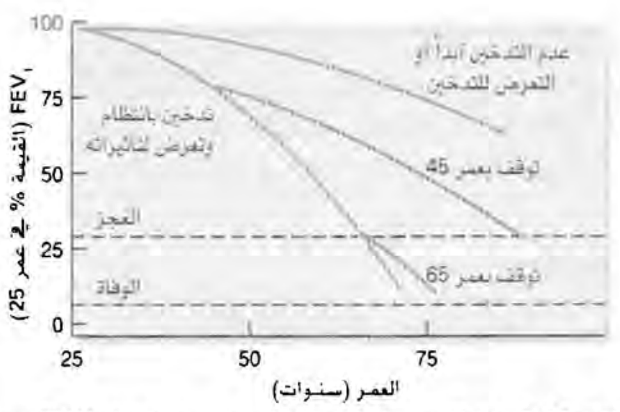
إن المرضى ذوي درجات الإشباع الشرياني بالأكسجين الأقل من 90٪ دوماً أو Pao2 أقل من 55 ملمز أثناء الراحة، أو إشباع للأكسجين أقل من 60٪ عند وجود قلب رئوي أو كثرة كريات حمر، هؤلاء المرضى يستفيدون من المعالجة بالأكسجين المستمر (24 ساعة /يوم) طويل الأمد، وتعتبر المعالجة بالأكسجين طويلة الأمد المعالجة الوحيدة التي يبدو أنها تطيل من البقيا لدى مرضى الـ COPD.

## الصادات واللقاحات:

يمكن لتسارعات انسداد الطريق الهوائي أن تنجم عن انتان جرثومي أو حموي، وتتضمن العضويات الممرضة الجرثومية الأكثر شيوعاً في الـ COPD كلاً من عقديات ذات الرئة والمستدميات النزلية وMoraxella catarrhalis. ويجب أن يتضمن تدبير التسارعات الحادة إعطاء الصادات التجريبي. ولدى بعض مرضى التهاب القصبات المزمن أو توسع القصبات ذوي التسارعات المتكررة، يمكن للاستخدام المتبدل للصادات المختلفة أن يؤدي إلى إنقاص تواتر وشدة التسارعات. كما أن التمنيع بلقاحات المستدميات الموجهة نحو نسائل نوعية مستوطنة قد يكون التداخل الوحيد الأكثر فعالية في إنقاص الإمراضية والوفيات الناجمة عن الداء الرئوي الانسدادي. وينصح باستخدام لقاح الرئويات لدى المرضى المسنين وأولئك ذوي الآفة الرئوية المستبطنة.

## إيقاف التدخين:

يجب توعية مرضى الـ COPD حول أهمية إيقاف التدخين، ويمتلك المدخنين الحساسين معدلاً مرتفعاً لانخفاض الـ $FEV_1$ بحوالي 80 مل/سنة، مقارنة مع 30 مل/سنة لدى غير المدخنين (الشكل 17-2).




**الشكل 17-2**: نمط الانخفاض في الحجم الزفيري القسري في 1 ثانية (FEV1) مع خطورة الإمراضية والوفيات الناجمة عن آفة تنفسية. لدى مدخن عرضة للإصابة بالمقارنة مع شخص طبيعي أو مدخن غير عرضة للإصابة. وبالرغم من أن إيقاف التدخين لا يؤدي إلى استعادة الوظيفة الرئوية المفقودة أصلاً لدى مدخن عرضة للإصابة، إلا أنه يؤدي إلى خفض معدل المزيد من الانخفاض.

ويتحمل الأطباء وبقية المعنيين بالصحة مسؤولية تثقيف المرضى وتوعيتهم حول تناول التبغ ومساعدة المرضى في جهودهم على إيقاف التدخين. ويؤدي كل من إعاضة النيكوتين بواسطة العلكة أو اللصاقات عبر الجلد، والبوبروبيون، وتعديل السلوك، والدعم من قبل الطبيب والمجموعة على المدى الطويل إلى زيادة معدل نجاح محاولات إيقاف التدخين. ومعظم المرضى الذين نجحوا في إيقاف التدخين كانت لديهم الأقل محاولة سابقة فاشلة، وهذه الملاحظة يجب أن تشجع الأطباء على الاستمرار في توجيه المرضى نحو إيقاف التدخين في كل منسابة.

## تقنيات تنظيف الطريق الهوائي:

هنالك العديد من تقنيات تنظيف الطريق الهوائية تساهم في تنظيف مفرزاتها. ولدى مرضى الـ CF، يؤدي تنظيف الطريق الهوائي المنتظم (مع أو بدون إعطاء DNase) إلى إنقاص معدل الانخفاض في الوظيفة الرئوية. وحتى الآن لم يتم تحديد التقنية المثالية لتنظيف الطريق الهوائية، إلا أن القرع وتفجير الوضعة، ودسامات الفلترة ومولدات الذبذبات عالية التواتر تعتبر جميعها فعالة. وبالرغم من أنه لا يوجد دراسات كبيرة حول هذه التقنيات في معالجة التهاب القصبات المزمن أو الأسباب الأخرى لتوسع القصبات، إلا أنها غير جارحة ويمكن أن تكون ذات فائدة.

## برامج إعادة التأهيل الرئوي:

إن المرضى المصابين بآفة رئوية ذات شدة كافية لإضعاف الفعاليات الطبيعية للحياة اليومية كثيراً ما يظهرون تحسناً واضحاً في نوعية الحياة وزلة تنفسية أقل وضوحاً عندما ينضمون إلى برنامج إعادة تأهيل رئوي شامل عالي النوعية. ولا يبدو حتى الآن أن إعادة التأهيل الرئوي تحسن من القياسات الفردية للوظيفة الرئوية، أو تؤثر على معدل التراجع في الوظيفة الرئوية، أو تحسن من البقيا. لكنها تحسن من نوعية الحياة لدى المرضى المتنقلين. وهنالك قسم هام في إعادة التأهيل الرئوي هو الدعم الغذائي والاهتمام الشديد بالحصول على تغذية كافية. إن سوء التغذية والدنف تعتبر شائعة في المراحل النهائية من الداء الرئوي الساد وتؤدي إلى تراجع القوة العضلية التنفسية وإضعاف الوظيفة المناعية.

## المعالجة الجراحية:

إن كلاً من استئصال الفقاعة Bullectomy وجراحة إنقاص الحجم الرئوي lung volume reduction surgery ( LVRS) وزراعة الرئة تعتبر خيارات جراحية فعالة لدى مرضى انتقائيين مصابين بمرحلة نهائية من الـ COPD. ويعتبر استئصال الفقاعة عملية جراحية جيدة لدى المرضى المصابين بفقاعة ضخمة تضغط على النسيج الرئوي المحيط الأقل مرضاً. وتشير جراحة LVRS إلى استئصال البرانشيم الرئوي للفص العلوي المحيطي لدى مرضى النفاخ الرئوي واحتباس الهواء الشديد في محاولة لتحسين الآليات الرئوية وعدم التطابق بين التهوية والإرواء. وأفضل المرضى الملائمين لـ LVRS هم أولئك المصابين بآفة رئوية مسيطرة في الفص العلوي، دون مكون ربوي أو توسع قصبي، ودون إمراضيات رئيسية أخرى. هنالك نسبة وفيات جراحية عالية لدى مرضى الـ FEV1 أو DLCO الأقل بحوالي 20 ٪ من المتوقع. تشكل عملية زراعة الرئة أحادية أو ثنائية الجانب خياراً لمرضى المرحلة النهائية من الانسداد. ويبقى كلاً من الرفض المزمن والانتانات الحموية والآفة التكاثرية اللمفاوية المرافقة للزرع والحدوث المتأخر لالتهاب القصيبات الساد تبقى مشاكل مهمة في زراعة الرئة. لكن هذه العملية تحسن بشكل واضح من نوعية الحياة ويمكن أن تزيد من أمد الحياة المنتجة لدى مرضى منتقيين بشكل مناسب.



الفصل 18

# الآفة الرئوية الخلالية والارتشاحية

تعبير الآفة الرئوية الخلالية interstitial lung disease (ILD) مجموعة من الآفات تتميز بأذية رئوية منتشرة والتهاب غالباً ما يتطور نحو تليف غير عكوس وضعف شديد في التبادل الغازي. يمكن وصف هذه الآفات حسب الموضع المسيطر للإصابة، كما في التهاب القصبات أو التهاب الأسناخ أو التهاب الأوعية أو تشارك أي من هذه الإصابات الثلاث. وكممارسة شائعة، يتم استخدام تسمية ILD هنا لوصف هذه الآفات بغض النظر فيما إذا كانت الآفة الإمراضية البدئية هي ضمن الخلال الرئوي أو في أي مكان آخر من البرانشيم الرئوي. ولسوء الحظ، ما يزال منشأ الكثير من هذه الآفات غير معروف، ولا تكون المعالجة فعالة دوماً، مما يؤدي إلى تليف رئوي غير عكوس غالباً ما يكون قاتلاً.

## الإمراضية والتظاهرات السريرية:

تعتمد الميزات النسيجية لـ ILD على سبب الآفة، وعادة ما يحتاج التشخيص الدقيق إلى فحص تشريحي مرضي للنسيج الرئوي. يتم تصنيف حالات ILDs إلى زمر حسب الأسباب إذا كانت معروفة وحسب التظاهرات الإمراضية (الجدول 18-1). وتتضمن الأسباب المعروفة كلاً من تغبر الرئة pneumoconiosis والتهاب الرئة بفرط الحساسية والأدوية واستنشاق الغازات السامة (الفصل 22). وتتضمن الأسباب الأخرى ذات المظاهر الإمراضية المميزة كلاً من الساركوئيد، والآفة الوعائية الكولاجينية والتهاب الأوعية الرئوية والنزف السنخي والتهاب القصبيات الساد مع ذات رئة عضوية وبعض الآفات النادرة والتي تكون هامة سريرياً مثل الورم الحبيبي المحب للحمضات eosinophilic granuloma (جزء من طيف داء النوسجات histiocytosis X) واعتلال العضلات الملس الوعائية اللمفاوية lymphangioleiomyomatosis . إن التليف الرئوي مجهول السبب هو مرض دون منشأ معروف ويصنف ضمن أنماط باستخدام معايير إمراضية. وتتجمع حالات قليلة ضمن عائلات، وهي ميزة تقترح التأهب الوراثي.

من الهام جداً لدى المرضى المشكوك بإصابتهم بالـ ILD الحصول على قصة سريرية دقيقة ومفصلة حول نمط ودرجة التعرض للعوامل البيئية وتوقيت الأعراض نسبة لزمن التعرض وطبيعة العمل واستخدام الأدوية وأعراض الداء الوعائي الكولاجيني. وتعتمد الموجودات ضمن الفحص السريري على درجة الشذوذات الإمراضية والفيزيولوجية بالإضافة إلى الآفة المستبطنة. وتتضمن الموجودات النموذجية كلاً من تسرع التنفس والفرقعات الشهيقية الدقيقة وتبقرط الأصابع. وقد يتظاهر مرضى الساركوئيد بآفات جلدية، أو ضخامة غدد دمعية ولعابية، أو شذوذات في الأعصاب القحفية، أو ضخامة كبدية تالية لإصابة الكبد بالأورام الحبيبية المرتشحة. وكثيراً ما يظهر التهاب المفاصل أو الصلع أو الاندفاعات أو دلائل أخرى على آفة رئوية عندما تكون مثل هذه الآفات سبباً لـ ILD.

يتظاهر معظم مرضى الـ ILD بالسعال والزلة التنفسية. وتتضمن الاضطرابات النموذجية على اختبارات الوظيفة الرئوية كلاً من تناقص السعة الحيوية الكلية (حاصرة restriction) وتناقص سعة الانتشار. وحسب السبب، قد نجد أيضاً انسداد للجريان الهوائي. ومع تطور وتزايد التليف، يحدث فقدان لمساحة السطح للسرير الشعري الرئوي والسنخي، وكذلك عدم توافق التهوية/الإرواء، ونقص الأكسجة. ومن التظاهرات الباكرة نجد نقص الأكسجة أثناء الجهد، لكن مع تزايد الإصابة، يحدث نقص الأكسجة أثناء الراحة، ويصبح من الضروري تعويض الأكسجين. يعتبر تسرع التنفس شائعاً في الـ ILD في حين أن فرط الكربنة يعتبر نادراً، ما لم يكن هنالك انسداد مرافق.

يجب الشك بوجود الـ ILD سريرياً بالاعتماد على القصة المناسبة وموجودات الفحص السريري والمعلومات الشعاعية والمخبرية، لكن في معظم الحالات تبرز الحاجة للفحص الباثولوجي لخزعة نسيجية من أجل تأكيد التشخيص. وفي بعض الحالات (مثل الساركوئيد) تؤمن الخزعة عبر القصبات عينة نسيجية كافية للتشخيص، لكن في آفات أخرى تبرز الحاجة إلى تنظير صدر أو خزعة رئة مفتوحة. يعتبر التليف الرئوي مجهول السبب هو تشخيص نفي جميع الاحتمالات الأخرى. وحيث أن هذا المرض لا يستجيب بشكل جيد على العلاج، يمكن اللجوء إلى خزعة الرئة الجراحية من أجل استبعاد الأسباب الأخرى القابلة للعلاج. وتؤمن الخزعة أفضل ما يمكن من المعلومات عندما تجرى باكراً خلال سير المرض، قبل تطور التليف نهائي المرحلة. ولدى المرضى الذين يتظاهرون بتليف شديد شعاعياً واضطرابات في اختبارات الوظيفة الرئوية، قد يكون المرض متقدماً لدرجة كافية لجعل الخزعة الجراحية غير ذات قيمة.

## الساركوئيد:

يعتبر الساركوئيد Sarcoidosis آفة جهازية واضحة ومميزة بشكل جيد، وذات منشأ محير بالرغم من سنوات البحث المكثف العديدة. ويتميز إمراضياً بأورام حبيبية ظهارية غير متجبنة، والتي تكون حاوية على خلايا ضخمة. وكأي مرض جهازي، يمكنه أن يصيب أي عضو جهازي (الجدول 18-2)، لكنه في الأغلب يصيب الرئتين والعقد اللمفاوية. وتعتبر التظاهرات الجلدية شائعة أيضاً، وعادة ما يكون المرضى المصابين بضخامة عقد لمفاوية في سرة الرئة مع حمامى عقدة ذو إصابة بالمرض ذات شدة أقل من أولئك ذوي الإصابة البرانشيمية

**الجدول 18-1: تظاهرات الآفة الرئوية الخلالية**

| الآفة | الفحص السريري | الصور الشعاعية | مخبرياً | نسيجياً |
|---|---|---|---|---|
| تغبر الرئة:<br>الفحم الحجري<br>الأسبستوز<br>السيليكا<br>البريليوم | متغيرة:<br>طبيعية<br>فرقعات<br>تبقرط | ارتشاحات شبكية عقدية منتشرة<br>عقيدات كبيرة<br>تكلسات قشرة البيضة لعقد السرة<br>صفيحات جنبية | غير نوعية، ما عدا في البريليوم: اختبار تحول الخلية اللمفاوية<br>PFTs ساد و/أو حاصر | تليف<br>الفحم الحجري: التصبغات الفحمية<br>السيليكا: الالتهاب، البلورات ذات الانكسار المضاعف. تراكم البروتين السنخي<br>الأسبستوز: الميزوتليومات |
| ذات الرئة بفرط الحساسية | الحمى<br>السعال<br>الفرقعات | ارتشاحات شبكية عقدية شمعية ومتضائلة<br>تليف<br>طبيعي أو شكل قرص العسل نهائي المرحلة | رواسب مصلية لبروتينات معينة<br>PFTs ساد و/أو حاصر | التهاب القصيبات الساد دون أورام حبيبية ذات رئة خلالية توسفية وأذية سنخية منتشرة بالعات داخل سنخية. منتشرة أو بقعية |
| IPF | متغيرة: | | غير نوعية | |
| DIP/RBILD | طبيعية<br>فرقعات | شذوذات منتشرة عادة | PFTs حاصر | |
| UIP | تبقرط | | | بقعية، مصورات الليف، تليف |
| AIP | | | | أحادية الشكل، مصورات الليف، دون تليف |
| NSIP | | | | بقعية أو منتشرة، التهاب خلالي مسيطر. تليف |
| وعائية كولاجينية | موجودات الداء الوعائي الكولاجيني<br>فرقعات<br>احتكاكات جنبية | انصبابات جنبية<br>رشاحات خلالية منتشرة<br>رشاحات عقيدية<br>أحياناً كهوف | اختبارات مصلية لآفة معينة<br>PFTs أحياناً ساد. وعادة حاصر | التهاب خلالي<br>التهاب أوعية<br>انسداد قصبي<br>ذات رئة عضوية<br>تليف |
| محرضة دوائياً | الحمى<br>فرقعات<br>احتكاكات جنبية | تليف<br>رشاحات مهاجرة<br>رشاحات خلالية منتشرة<br>وذمة رئة | PFTs حاصر<br>أضداد Anti-RNP | بالعات سنخية مع أجسام صفيحية في الأميودارون<br>التهاب خلالي<br>تليف<br>ارتشاح بالحمضات |
| الساكوئيد | الحمى<br>الدعث<br>فقدان الوزن<br>الحمامى العقدة<br>خصر ذئبي وصفيحات جلدية<br>ضخامة الغدد اللعابية والدمعية<br>التهاب قزحية.. التهاب عنبية. التهاب شبكية ومشيمية، التهاب ملتحمة فتاميني<br>حالات شلل أعصاب قحفية<br>التهاب مفاصل<br>أحياناً خرخرة أو وزيز | رشاحات شبكية عقيدية<br>عقيدات<br>ضخامة عقد السرة<br>ضخامة عقد منصفية<br>تليف | اللمفاويات الناتجة عن الغسيل القصبي السنخي هي T8 أكثر من T4<br>PFTs ساد و/أو حاصر<br>ارتفاع الترانسأميناز في الإصابة الكبدية<br>أحياناً فرط كلس الدم | ورم حبيبي غير متجبن مع خلايا عرطلة وعصيات سلبية محبة للحمض ومثبتات للفطور<br>تليف |
| التشعيع | فرقعات<br>حمى | رشاحات خلالية موضعة تتوافق مع مدخل التشعيع<br>رشاحات منتشرة مرحلية<br>تليف | لا يوجد | الحاد: أذية الخلية المبطنة السنخية والظهارية<br>المزمن: تليف |

*مستمر في الصفحة التالية*

**الجدول 18-1: تظاهرات الآفة الرئوية الخلالية (تتمة)**

| الآفة | الفحص السريري | الصور الشعاعية | مخبرياً | نسيجياً |
|---|---|---|---|---|
| الورم الحبيبي المحب للحمض | لا شي عدا السعال<br>الزلة التنفسية<br>ألم صدري<br>تعب<br>فقدان وزن<br>أحياناً حمى | ريح صدرية عفوية<br>عقيدات<br>ارتشاحات شبكية عقيدية<br>سيطرة الفص المتوسط والعلوي<br>قرص العسل<br>صغر الزاوية الضلعية الحجابية<br>كيسات وعقيدات على الـ HRCT | حجوم رئوية طبيعية مع تناقص DLCO | تلوين مناعي إيجابي لـ OKT-6 (CD1) وS-100<br>القليل من الحمضات<br>التهاب حوالي القصيبات بالعات تملأ لمعة القصيبات وتليف داخل اللمعة |
| الاعتلال العضلي الأملس الوعائي اللمفاوي | زلة تنفسية<br>سعال<br>ألم صدري<br>تناقص أصوات أو معدلات التنفس<br>نفث دموي<br>حبن | ريح صدرية عفوية<br>انصبابات جنبية<br>ارتشاحات شبكية عقيدية<br>النمط الدخني<br>قرص العسل<br>فرط انتفاخ<br>كيسات رقيقة الجدار منتشرة صغيرة على الـ HRCT | PFTs ساد و/أو حاصر<br>انصبابات جنبية كيلوسية<br>حبن كيلوسي | تلوين مناعي إيجابي لـ HMB-45<br>تكاثر غير نموذجي في الخلية العضلية الملساء حول الحزم الوعائية القصبية |
| التهاب القصيبات الساد مع ذات رئة عضوية | حمى<br>قشعريرة<br>دعث<br>تعب<br>سعال<br>زلة تنفسية أثناء الجهد<br>فقدان وزن | ارتشاحات محيطية بقعية، أحياناً مهاجرة<br>تصوير الـ CT: تكثفات بقعية، ظلال الكأس المدورة، عقيدات صغيرة | PFTs حاصر، وعند المدخنين ساد أحياناً | توزع بقعي حوالي القصيبات بالعات رغوية في المسافات السنخية<br>براعم داخل اللمعة من النسيج الحبيبي |

AIP= ذات رئة خلالية حادة، CT= التصوير الطبقي المحوسب، DIP/RBILD- ذات رئة خلالية توسفية/التهاب قصيبات تنفسية مع آفة رئوية خلالية، HRCT- تصوير طبقي محوسب عالي الوضوحية، NSIP= ذات رئة خلالية غير نوعية، PFTs- اختبارات وظائف الرئة، UIP= ذات رئة خلالية عادية

والتظاهرات خارج الرئوية الأخرى. يحدث الساركوئيد بشكل أكثر شيوعاً لدى البالغين بعمر 20-40 سنة ويكون أكثر حدوثاً قليلاً لدى النساء منه لدى الرجال. وفي الولايات المتحدة، يعتبر الأفارقة الأمريكيين أكثر عرضة للإصابة. لكن هذا المريض ينتشر أيضاً في البلدان الإسكندينافية. ويعتقد بأن الإنتانات والمحسسات والعوامل البيئية كلها تحرض بدء ظهور المرض لدى مرضى ذوي استعداد وراثي. لكن حتى الآن لم يتم تحديد عوامل وراثية أو محرضات نوعية للآفة.

يملك الساركوئيد ميزات مناعية مميزة. حيث تنخفض اللمفاويات $CD4^+$ الجائلة في الدوران. وتزداد الخلايا $CD4^+$ الناجمة عن الغسالة القصبية السنخية. وتتضمن الموجودات كلاً من الطاقة الجلدية المتبدلة وزيادة تركيز الانترلوكين-1 وعامل النخر الورمي في سائل الغسالة القصبية السنخية. وتناقص أعداد اللمفاويات B الجائلة في الدوران. وزيادة تركيز الغلوبولينات المناعية متعددة النسائل في الدوران.

إن أعراض الساركوئيد تعكس الأجهزة العضوية المصابة. ويعتبر السعال والزلة التنفسية هي الأعراض الأكثر شيوعاً عند مراجعة المريض. في حين أن التعب والحمى منخفضة الدرجة تكون أقل شيوعاً. لكن حتى الحمى عالية الدرجة يمكن أن تحدث أحياناً. وتتضمن الموجودات الجلدية كلاً من الحمامى العقدة والصفيحات والعقيدات والخصر الذئبي. إن ثلاثية التهاب العنبية والتهاب الغدة النكفية وشلل العصب الوجهي (التي تسمى الحمى العنبية النكفية uveoparotid fever) تشكل متلازمة هيرفورديت. في حين أن متلازمة لوفغرين هي اجتماع الحمامى العقدة مع الآلام المفصلية واعتلال العقد اللمفية السرية. وتتميز كلتا المتلازمتين بنتائج أفضل من التظاهرات السريرية الأخرى للساركوئيد. تكثر مشاهدة الأورام الحبيبية في الكبد وقد تسبب ارتفاعاً بسيطاً في الترانسأميناز لكنها نادراً ما تحدث آفة كبدية ذات أهمية سريرية. وتتضمن الاختلاطات النادرة (لكن الخطيرة) الأخرى للساركوئيد كلاً من الإصابة القلبية والعصبية. وينجم فرط كلس البول وفرط كلس الدم عن زيادة الامتصاص الخلالي وزيادة انقلاب الفيتامين د إلى شكله الفعال في الأورام الحبيبية الساركوئيدية.

يتم تشخيص الساركوئيد بالجمع بين المعلومات السريرية والنسيجية. ويؤدي وجود الأورام الحبيبية غير المتجبنة (مع غياب إيجابية التلوين أو الزرع للمنشأ الإنتاني) إلى دعم التشخيص. رغم أن

**الجدول 18-2: التظاهرات السريرية للساركوئيد**

| الأجهزة العضوية | |
|---|---|
| رئوية: | الزلة، السعال، الوزيز، نفث الدم، الآفات الحنجرية وداخل القصبية |
| جلدية | الحمامى العقدة، الحطاطات، الصفيحات |
| عينية | التهاب العنبية. التهاب الشبكية والمشيمية، التهاب الملتحمة القتاميني، ضخامة الغدة الدمعية، التهاب العصب البصري |
| عصبية | شلل عصب قحفي، صداع، بيلة تفهة، آفات كتلية، اختلاجات، التهاب سحايا، التهاب دماغ |
| رثوية | آلام مفصلية، اعتلال مفصلي، اعتلال عضلي |
| هضمية | ارتفاع الترانسأميناز، ألم بطني، يرقان |
| قلبية | لانظميات، اضطرابات نقل، قصور قلب احتقاني |
| دموية | ضخامة عقد لمفاوية (خاصة سرية)، فرط طحالية |
| غدية صماوية | فرط كلس الدم، فرط كلس البول، التهاب بريخ، التهاب موثة |
| كلوية | قصور كلوي، حصيات كلوية |
| **المتلازمات** | |
| متلازمة لوفغرين | حمى، آلام مفصلية، ضخامة عقد لمفاوية سرية ثنائية الجانب، حمامى عقدة |
| متلازمة هيرفوردت (الحمى القزحية النكفية) | حمى، تورم الغدة النكفية والسبيل العنبي، شلل العصب القحفي VII |

عينات الخزعة عبر القصبات إيجابية في 50-60٪ من المرضى ذوي البرانشيم الرئوي الطبيعي على صورة الصدر وفي 85-90٪ من المرضى ذوي الشذوذات البرانشيمية. وتجرى خزعات العقد اللمفاوية إذا كانت نتائج الحزعات عبر القصبية سلبية أو كان احتمال تشخيص اللمفوما

**الجدول 18-3: التصنيف المرحلي الشعاعي للساركوئيد**

| المرحلة | الموجودات الشعاعية |
|---|---|
| 0 | صورة شعاعية طبيعية |
| I | اعتلال عقد لمفاوية دون شذوذ برانشيمي |
| 2A | اعتلال عقد لمفاوية وآفة برانشيمية |
| 2B | آفة برانشيمية دون اعتلال عقد لمفاوية |
| 3 | تليف ومنظر قرص العسل |

عالياً ضمن قائمة التشخيص التفريقي. وقد تم وضع جهاز مرحلي شعاعي للساركوئيد. لكنه لا يتوافق بشكل جيد مع السير السريري للآفة (الجدول 18-3).

بالرغم من أن المعالجة بالستيروئيدات القشرية تعتبر العلاج الأكثر فعالية للساركوئيد. لكن لا يبدو أن هذا النمط من المعالجة يؤدي إلى تحسين الإنذار على المدى الطويل. إن ثلث مرضى الساركوئيد على الأكثر يحدث لديهم تراجع عفوي للأعراض خلال ثلاث سنوات من البدء، والثلث الثاني تبقى حالته مستقرة. في حين أن الثلث الثالث تتزايد الإصابة لديهم، مع تطور 10٪ تقريباً إلى التليف الرئوي الشديد. يجب الامتناع عن المعالجة بالستيروئيدات القشرية لدى أولئك ذوي التصنيف جيد الإنذار بسبب التأثيرات الجانبية المتقدمة للاستعمال طويل الأمد للستيروئيدات وزيادة معدل التراجع العفوي للآفة. وينصح لدى المرضى غير العرضيين أو ذوي الشذوذات الخفيفة (شعاعياً أو في وظيفة الرئة) بالاعتماد على المراقبة الجيدة بإجراء عدة صور شعاعية واختبارات وظائف رئة متكررة. وتظهر في الجدول 18-4 استطبابات استخدام الستيروئيدات القشرية. وتستخدم كابحات المناعة الأخرى أيضاً بالاشتراك مع الستيروئيدات القشرية منخفضة الجرعة أو كمعالجة داعمة ومستمرة من أجل السماح بإعطاء جرعات أخفض من الستيروئيدات القشرية. أو لوحدها بعد المعالجة بالستيروئيدات من أجل المحافظة على الشفاء.

**الجدول 18-4: استطبابات استخدام الستيروئيدات القشرية في الساركوئيد**

| الآفة | المعالجة |
|---|---|
| التهاب القزحية والجسم الهدبي | قطرات عينية ستيروئيدية قشرية<br>تطبيق موضعي تحت الملتحمة للكورتيزون |
| التهاب العنبية الخلفي | بريدنيزون فموي |
| الإصابة الرئوية | نادراً ما تستطب الستيروئيدات للمرحلة I. وتستخدم عادة إذا بقيت الرشاحة ثابتة أو زادت سوءاً خلال فترة 3 شهور أو إذا كان المريض عرضياً. |
| انسداد الطريق الهوائي العلوي | استطباب نادر للستيروئيدات الوريدية |
| الخصر الذئبي | يؤدي البريدنيزون الفموي إلى انكماش الآفات المشوهة |
| فرط كلس الدم | يستجيب جيداً للستيروئيدات القشرية |
| الإصابة القلبية | تعطى الستيروئيدات القشرية عادة إذا أظهر المريض اضطراب نظم أو اضطراب نقل. |
| إصابة CNS | تكون الاستجابة أفضل لدى المرضى ذوي الأعراض الحادة |
| إصابة الغدة الدمعية/ اللعابية | ينصح بالستيروئيدات القشرية من أجل اضطراب الوظيفة. وليس من أجل تورم الغدة |
| الكيسات العظمية | الستيروئيدات القشرية مستطبة إذا كانت عرضية |

CNS - الجملة العصبية المركزية

## ذات الرئة بفرط الحساسية:

تعتبر ذات الرئة بفرط الحساسية hypersensitivity pneumonitis (أو التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي extrinsic allergic alveolitis) آفة متواسطة مناعياً تنجم عن الاستنشاق المتكرر والتحسس لأغبرة عضوية معينة لدى أشخاص معرضين (الجدول 18-5). ويمكن أن يحدث شكل حاد أو تحت حاد أو مزمن للآفة، وذلك حسب شدة وأمد التعرض للعنصر المسبب. في الشكل الحاد، يتلو التعرض الشديد للمستضد بحوالي 4-6 ساعات حدوث السعال والزلة التنفسية والحمى والقشعريرة والدعث، وتستمر لفترة 18-24 ساعة. وتختلف التظاهرات تحت الحادة فقط في شدة الأعراض وتكون ذات بدء أكثر غدراً. في حين يؤدي الشكل المزمن من الآفة إلى تليف متزايد وآفة رئوية حاصرة. يؤدي التشخيص الباكر إلى تجنب العامل المسبب ويمنع التطور نحو الأذية الرئوية. وتعتبر القرقعات المنتشرة هي العلامة الحكمية المسيطرة. وتكون تظاهرات صورة الصدر الشعاعية البسيطة متبدلة وغير نوعية. تدخل آفة ذات الرئة بفرط الحساسية ضمن التشخيص التفريقي لأي مريض يشكو من آفة رئوية حاصرة. لكن يزداد إحتمالها بشكل كبير لدى المرضى ذوي الأعراض التنفسية التي تزداد سوءاً في بيئات معينة، كما هو الوضع في العودة إلى العمل بعد عطلة نهاية الأسبوع أو بعد إجازة.

يمكن وضع تشخيص افتراضي لالتهاب الأسناخ التحسسي الخارجي بالاعتماد على معطيات سريرية في حالات مناسبة. إن معظم مرضى التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي يمتلكون أضداداً مؤهبة للمستضد المسبب، إلا أن الرواسب المصلية يمكن أن تتطور أيضاً لدى 40-50٪ من الأشخاص غير العرضيين لدى التعرض لنفس البيئة. وأحياناً، يتم تكرار الاختبارات المخبرية والبيئية بالمستضد المشكوك به ضمن حالات نوعية معينة.

تتطلب المعالجة الفعالة هنا إيقاف التعرض للعامل المسبب. ويمكن للستيروئيدات القشرية الجهازية أن تؤدي إلى زوال الأعراض في الطور الحاد. وبالرغم من أن فعالية هذه العناصر في الشكل المزمن ما تزال أقل وضوحاً، إلا أنه يتم عادة إعطاء محاولة للعلاج بها.

## الآفة الرئوية الخلالية المحدثة دوائياً:

هنالك العديد من الأدوية التي يمكن أن تسبب ILD منتشر سواءً عبر أذية مباشرة أو عبر تحريض بدء استجابة مفرط الحساسية. وتظهر هذه الأدوية في الجدول 18-6. يؤدي البليومايسين إلى حدوث انسمام خلوي متعلق بالجرعة، وتحدث لدى أغلب المرضى الذين يتلقون جرعة تراكمية أعلى من 450 وحدة. وتزداد خطورة حدوث الانسمام بالبليومايسين لدى المرضى الذين يتلقون معالجة شعاعية، كما أن ارتفاع تركيز الأوكسجين المستنشق يمكن أن تساهم في السمية الرئوية لدى مرضى عولجوا سابقاً بالبليومايسين. وقد تحدث أحياناً بعد شهور من تاريخ إعطاء آخر جرعة. هنالك عناصر معالجة كيماوية أخرى مثل الميتوتريكسات يعتقد بأنها تسبب ذات رئة بفرط الحساسية، رغم أن إعادة إعطاء الميتوتريكسات بعد شفاء حالة ذات الرئة قد لا يؤدي إلى تحريض النكس.

يمكن للنيتروفورانتوئين أن يسبب ذات رئة بفرط الحساسية قد تتطور إلى تليف مزمن إذا لم يتم تمييز التأثير ولم يتم إيقاف الدواء. كما أن دواء اضطراب النظم الأميودارون يمكن أن يسبب آفة خلالية وسنخية حادة ومزمنة. وتكون السمية الحادة نادرة والسمية المزمنة أكثر شيوعاً لدى مرضى يتناولون جرعة 400 ملغ/يوم أو أكثر. هنالك عدة أدوية يمكن أن تسبب متلازمة ذأبية محرضة دوائياً مع انصباب جنبي وارتشاحات سنخية وخلالية، ويعتبر البروكائين أميد المثال التقليدي لها.

## الآفة الوعائية الكولاجينية:

إن معظم الآفات الوعائية الكولاجينية collagen vascular diseases يمكن أن تصيب الرئتين، وتحدث تظاهرات رئوية جيدة التمييز في التهاب المفاصل الرثواني والذأب الحمامي الجهازي (SLE) وتصلب الجلد. كما أن الإصابة الرئوية يمكن أن تحدث أيضاً في آفة النسيج الضام المختلط ومتلازمة جوغرن واعتلال العضلات العديد واعتلال العضلات والجلد. وكثيراً ما يؤدي التهاب المفاصل الرثواني إلى حدوث انصبابات جنبية. لكن قد يسبب أحياناً حدوث ILD منتشر وفرط توتر رئوي وعقديات رئوية. قد يحدث الانصباب الجنبي وذات الرئة لدى

**الجدول 18-5: ذات الرئة مفرطة الحساسية**

| المستضد | المصدر | أمثلة مرضية |
|---|---|---|
| جراثيم محبة للحرارة | القش العفن، قصب السكر، السماد | رئة المزارع، داء قصب السكر bagassosis، آفة عمال الفطر |
| جراثيم أخرى | الماء الملوث، غبار الخشب، السماد، غبار الفلفل الحلو | ذات الرئة المرطبة، وذات الرئة عند عمال التطهير، وذات الرئة بفرط الحساسية العائلية |
| فطور | الفلين العفن، غبار الخشب الملوث، الشعير، مقاطع خشب القيقب | داء الفلين، داء خشب السكوية sequosis، عمال تجريد خشب القيقب، عمال نقع الشعير، عمال فصل الفلفل الحلو |
| بروتين حيواني | مخلفات الطيور، البول الحيواني، البودرة النخامية البقرية والخنزيرية | رئة مربي الحمام، حمى البط، آفة المتعاملين بالديك الرومي، آفة متناولي بودرة النخامي، ذات الرئة بفرط الحساسية لدى العاملين بالمخابر الطبية |
| بروتينات إنسانية متبدلة كيماوياً (ألبومين وغيره) | مركب تولين ديسوكينات<br>مركب تري ميلليتيك المقاوم للحمض<br>مركب دي فينيل ميتان ديسوكينات | ذات رئة بفرط الحساسية |
| السلية المقاومة للحمض | إيبوكسي الراتنج المسخن | رئة إيبوكسي الراتنج |

**الجدول 18-6: الداء الرئوي المحدث بالأدوية الشائعة**

| الدواء | العلاقة بالجرعة | التظاهرات |
|---|---|---|
| **أدوية المعالجة الكيماوية** | | |
| البليومايسين | حاد/مزمن، <450 وحدة تزيد الخطورة | ذات رئة، تليف، BOOP |
| البيسولفان | مزمن | تليف، داء تراكم البروتينات السنخي |
| السيكلوفوسفاميد | مزمن | تليف، BOOP |
| السيكلوزين أرابينوزيد | حاد | وذمة رئة، ARDS |
| الميتوتريكسات | حاد/مزمن | ذات رئة بفرط الحساسية، تزول بإيقافه، BOOP |
| الميتومايسين C | حاد/ متأخر | ذات رئة، ARDS، BOOP، متلازمة تبولن الدم الانحلالية |
| **أدوية المعالجة الجرثومية:** | | |
| النيتروفورانتوئين | حاد/مزمن | ذات رئة حاد، تليف |
| السولفاسالازين | حاد/مزمن | ارتشاح رئوي بالحمضات/BOOP |
| **الأدوية القلبية الوعائية:** | | |
| الأميودراون | حاد/مزمن، <400 ملغ/يوم | ذات رئة، تليف |
| الفليكائنيد | حاد | ARDS، LIP |
| التوكائنيد | أسابيع/أشهر | ذات رئة |
| البروكائين أميد | تحت حاد/مزمن | ذأب حمامي جهازي محدث دوائياً، انصباب جنب، ارتشاح |
| **مضادات الالتهاب** | | |
| الأسبرين | حاد | وذمة رئة، تشنج قصبي |
| **المحرمات** | | |
| الأفيونات | حاد | وذمة رئة |
| الكوكائين | حاد | وذمة رئة، أذية سنخية منتشرة، نزف رئوي، BOOP |
| التالك (في الأدوية المحرمة وريدياً وإنشاقياً) | حاد/مزمن | تليف خلالي حبيبومي، انسداد شريان رئوي حبيبومي، صمة دقيقة |
| **مزيلات المخاض** | | |
| التيربوتالين، الألبوتيرول، الريترودبرن | حاد | وذمة رئوية |

ARDS = متلازمة الكرب التنفسي الحاد، BOOP = التهاب قصيبات ساد مع ذات رئة عضوية، LIP = ذات رئة خلالي لمفاوية

مرضى SLE ومتلازمة جوغرن واعتلال العضلات العديد واعتلال العضلات والجلد. يترافق فرط التوتر الرئوي مع تصلب الجلد والـ SLE. ويؤدي تصلب الجلد أيضاً إلى حدوث ذات رئة وتليف رئوي. تعالج التظاهرات الرئوية لهذه الآفات بالعناية الداعمة ومعالجة السبب المستبطن.

## التهاب الأوعية الرئوية:

تتضمن التهابات الأوعية vasculitides التي تصيب الرئة التهابات الأوعية الحبيبومية granulomatous vasculitis مثل داء الورم الحبيبي لواغنر وداء الورم الحبيبي التحسسي والتهاب الأوعية angitis (متلازمة شارغ - شتراوس) وداء الورم الحبيبي اللمفاوي (لمفوما تائية الخلايا مركزة وعائياً). يتميز داء الورم الحبيبي لواغنر بنزف سنخي وارتشاح رئوي وعقديات رئوية قد تتكهف وإصابة جيوب. وقد نجد أيضاً آفات تصيب العين والجلد والجهاز العصبي. كلاسيكياً يترافق داء الورم الحبيبي لواغنر مع التهاب كبب وكلية، لكن هنالك شكل محدود يتضمن إصابة محددة في السبيل التنفسي فقط. وتكون الاختبارات المصلية إيجابية للضد الهيولي المضاد للعدلات في 90٪ من المرضى، لكنه غير نوعي. ويحتاج التشخيص الأكيد إلى الحصول على خزعة من النسيج سواءً الرئوي أو الكلوي. ويعتبر التشخيص السريع أمراً أساسياً لأن الآفة تستجيب عادة لجرعة كبيرة من الستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد. وهي غالباً ما تكون إصابة قاتلة إن لم تعالج. تتضمن الموجودات الإمراضية في داء الورم الحبيبي التحسسي والتهاب الأوعية أورام حبيبية محبة للحمض مع تظاهرات الربو الشديد وكثرة الحمضات المحيطي. ويستجيب معظم المرضى في هذه الإصابة بشكل جيد إلى الستيروئيدات القشرية. يمكن لالتهاب الأوعية الرئوية والنزف السنخي أن تنجم عن أي من الآفات الوعائية الكولاجينية التي تصيب الرئتين، وأكثرها شيوعاً SLE. ويمكن لالتهاب الأوعية بفرط الحساسية أن تصيب الأوعية الرئوية أحياناً.

## النزف السنخي المنتشر:

يمكن للنزف السنخي المنتشر diffuse alveolar hemorrhage أن يحدث مع أو بدون الموجودات النسيجية للالتهاب على المستوى الشعري (الشعريات الرئوية). وتتضمن بعض الأسباب المعروفة لالتهاب الشعريات السنخية كلاً من التهاب الأوعية الجهازية وآفات الأوعية الكولاجينية ومتلازمة أضداد الغشاء القاعدي المضادة للكبب (متلازمة غودباستشر) وفرفرية هينوخ - شونلاين. كما أن كلاً من متلازمة

غودباستشر والـ SLE يمكن أن تسبب نزفاً سنخياً مع أو بدون التهاب أوعية شعرية مرافق.

تشير متلازمة غودباستشر إلى نزف سنخي منتشر مترافق مع التهاب كبب وكلية وتنجم عن أضداد غشاء قاعدي مضاد للكبب موجهة نحو السلسلة ألفا-3 على النمط IV للكولاجين والتي تشاهد أيضاً في الغشاء القاعدي الرئوي. تتضمن معالجة متلازمة غودباستشر كلاً من فصد البلاسما والتثبيط المناعي، وتعتبر قاتلة ما لم تعالج.

إن تشخيص النزف الرئوي مجهول السبب أو داء الهيموسيدروزيز يعتمد على نفي الأسباب الأخرى. ويتظاهر مرضى هذه المتلازمة بنوب متكررة ناكسة للنزف السنخي المنتشر دون آفة كلوية أو جهازية مرافقة. نسيجياً، تظهر الرئتين نزفاً سنخياً مع توضع للهيموسيدرين دون التهاب مرافق. وتتضمن المعالجة كلاً من الرعاية الداعمة والتثبيط المناعي وأحياناً فصد البلاسما، إلا أن الاستجابة للمعالجة ليست ثابتة. تعتبر هذه المتلازمة أكثر شيوعاً عند الأطفال، والذين يكون الإنذار لديهم أكثر سوءاً منه لدى البالغين. تزول الآفة لدى 25٪ من البالغين، لكن في الـ 75٪ المتبقية تكون نسبة البقيا الوسطية هي 3-5 سنوات منذ وقت التشخيص.

## الارتشاحات الرئوية بالحمضات:

تعتبر كثرة الحمضات الرئوية pulmonary eosinophilia البسيط (متلازمة لوفلر) آفة خفيفة عادة تترافق مع ارتشاحات رئوية عابرة أو مهاجرة وكثرة الحمضات في الدم. تنجم هذه الإصابة عادة عن الانتان بالأسكاريس، لكنها قد تشاهد في الإصابة بطفيليات أخرى، مثل المتحول الحال للنسج والأسطوانية البرازية. وتكون *كثرة الحمضات الرئوية المدارية tropical* أكثر شيوعاً في آسيا وأفريقيا وشمال أمريكا وتنجم عادة عن فوكرورية بانكروفتي. يمكن لكثرة الحمضات المحدثة دوائياً والتي تتضمن ارتشاحات رئوية أن تنجم عن مجموعة من العناصر الشائعة في الاستخدام السريري. ويعتبر *داء الرشاشيات الرئوي القصبي التحسسي* (ABPA) استجابة تحسسية في الطريق الهوائي لمستضدات الرشاشيات ولا تعتبر انتاناً غازياً بالرشاشيات. وتتضمن التظاهرات السريرية لـ ABPA كلاً من الربو والارتشاحات الرئوية المهاجرة وكثرة الحمضات في الدم المحيطي. وأحياناً يكون هنالك توسع قصبي مع إخراج سدادات مخاطية. ويؤدي كل من الاختبار الجلدي بمستضد الرشاشيات وارتفاع مستوى IgE في المصل وترسبات الرشاشيات إلى دعم التشخيص. وتستجيب الأعراض عادة لإعطاء الستيروئيدات القشرية فموياً. ويمكن للمعالجة بالإنتراكونازول أن تنقص من جرعة الستيروئيدات المطلوبة وتحسن الأعراض، لكن المدة المثالية للمعالجة غير واضحة. تعتبر ذات الرئة بالحمضات المزمنة آفة مجهولة المنشأ تترافق مع كثرة حمضات في الدم المحيطي وارتشاحات رئوية. وتؤدي الإصابة المسيطرة في المحيط الرئوي إلى إنتاج موجودات شعاعية نموذجية تعرف باسم "النسخة السلبية شعاعياً لوذمة الرئة". تستجيب الآفة بشكل سريع للستيروئيدات القشرية الفموية. لكن يحدث النكس إذا تم سحب الستيروئيدات بشكل سريع. تعتبر ذات الرئة بالحمضات الحادة أكثر سرعة في البدء وكثيراً ما تتطور لتصيب معظم النسيج الرئوي، مسببة لمتلازمة الكرب التنفسي الحاد. كذلك تستجيب هذه الآفة بسرعة وبشكل دراماتيكي للستيروئيدات القشرية الجهازية. ولا يحدث النكس عند سحب هذه الأدوية.

## التليف الرئوي مجهول السبب:

يشير التليف الرئوي مجهول السبب idiopathic pulmonary fibrosis إلى حالة ILD متزايدة دون منشأ معروف. ويعتمد تصنيف هذه الإصابة على المميزات النسيجية. يمكن تصنيف الآفة من أربع مجموعات: (1) ذات رئة خلالية اعتيادية UIP، (2) ذات رئة خلالية توسفية/التهاب قصيبات تنفسية مع ILD (DIP/RBILD)، (3) ذات رئة خلالية حادة (AIP أو داء هامان ريتش)، (4) ذات رئة خلالية غير نوعية. ويحتاج التصنيف المرحلي للتليف الرئوي مجهول السبب إلى الحصول على عينة كافية من النسيج الرئوي، الذي يتم الحصول عليه عبر تنظير الصدر أو خزعة الرئة المفتوحة. إن السير الزمني لـ UIP متبدل. لكن في معظم المرضى تتطور الآفة نحو التليف نهائي المرحلة والموت بالرغم من المعالجة. يزول الـ DIP عادة بعد المعالجة بالستيروئيدات الجهازية، كما يستجيب RBILD إلى الستيروئيدات وإيقاف التدخين. ويعتبر الـ AIP مميتاً بسرعة ونادراً ما يستجيب للعلاج. ولهذه الأسباب، يتم علاج مرضى التليف الرئوي مجهول السبب عادة بجرعة عالية من الستيروئيدات مع مراقبة الاستجابة السريرية.

## آفات رئوية خلالية نادرة:

يشكل الورم الحبيبي الرئوي المحب للحمض pulmonary eosinophilic granuloma الشكل الرئوي لداء النوسجات X، وهي آفة تتميز بتكاثر خلايا لانغرهانس. وتتضمن الموجودات الشعاعية كلاً من الارتشاحات الشبكية المنتشرة أو العقيدية أو الشبكية العقيدية والتي تكون مسيطرة في الساحتين الرئويتين المتوسطة والعلوية. وبعكس المرضى المصابين بمعظم الـ ILDs، يتميز مرضى الورم الحبيبي الرئوي المحب للحمض بحجوم رئوية طبيعية. يترافق هذا المرض مع التدخين ويتميز بسير متبدل جداً، وكثيراً ما يزول عفوياً. ويكون المرضى ذوي خطورة عالية للإصابة بالريح الصدرية العفوية (و التي غالباً ما تكون متكررة).

يعتبر داء اعتلال العضلات الملس الوعائي اللمفاوي lymphangioleiomyomatosis آفة النساء قبيل سن اليأس ويتميز بتكاثر العضلات الملس في جدران الأوعية اللمفاوية والوريديات الرئوية مسبباً لحدوث حصار وانسداد مختلط. يمكن لهذه الآفة أن تسبب انصباباً جنبياً كيلوسياً ونزفاً سنخياً وعادة ما تكون آفة قاتلة متطورة. وحيث أنها تصيب النسوة قبيل سن اليأس وتتسارع أثناء الحمل، وحيث أن الخلايا المصابة بالمرض تشبه الخلايا العضلية الرحمية، تم استخدام التعويض الهرموني في المعالجة لكن دون الكثير من النجاح.

يشير داء تراكم البروتين السنخي الرئوي pulmonary alveolar proteinosis إلى آفة تمتلىء فيها الأسناخ بالبروتين ومواد فوسفوليبيدية شبيهة بالسورفاكتانت. وما يزال منشأ داء تراكم البروتين السنخي الرئوي غير معروف، لكن يعتقد أنه ناجم عن أذية استتشاقية غير معروفة. في الرئتين الطبيعيتين، يتم تنظيف السورفاكتانت بواسطة البالعات. وتشاهد مواد مشابهة لتلك الموجودة في داء تراكم البروتين السنخي الرئوي ضمن الأسناخ لدى مرضى داء السيليكوز الحاد، وهي حالة تتميز بتثبيط وظيفة البالعات. يعتبر عامل التحريض النسيلي للبالعات والمحببات granulocyte-macrophage colony-stimulating factor فعالاً في تحريض البالعات على تنظيف

الزائد من السورفاكتانت. مما يؤدي إلى الشفاء. ويعتبر غسيل كامل الرئة ثنائي الجانب ضرورياً لدى المرضى المصابين بنقص أكسجة شديد ويؤدي إلى تحسن دراماتيكي في الأكسجة. وتؤدي المعالجة غير الكافية إلى تليف متزايد.

يعتقد أن التهاب القصيبات الساد مع ذات رئة عضوية bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia هو استجابة لأذية رئوية تنجم عن الانتان أو ذيفان مستنشق أو آفة مناعية ذاتية. وتتضمن الموجودات الإمراضية المميزة كلاً من امتلاء لمعة القصيبات البعيدة بخلايا التهابية ونسيج ليفي مترافقة مع التهاب أسناخ مجاورة. يتميز هذا الداء بأنه بقعي. مع تجاور أنسجة طبيعية مع الأنسجة المرضية. شعاعياً يمكن لهذه الإصابة أن تحدث آفة مفردة (مشيرة إلى التنشؤ) أو ارتشاح منتشر أو ارتشاحات عقيدية مبعثرة. يستجيب هذا الداء بشكل جيد للستيروئيدات القشرية الفموية، ولا يسبب عادة حدوث تليف رئوي مستمر.



# الفصل 19

# آفات جوف الجنب والمنصف وجدار الصدر

## آفات الجنب:

### فيزيولوجية جوف الجنب:

يتحدد جوف الجنب *pleural space* بالجنبة الحشوية visceral plcura الرقيقة التي تغطي الرئتين والجنبة الجدارية parictal plcura التي تبطن جدار الصدر والحجاب والمنصف. وتعتبر الأجواف الجنبية أجوافاً فعالة وتحتوي في الحالة الطبيعية على طبقة رقيقة جداً من السائل.

تؤدي الخاصية الارتدادية المرنة للرئتين إلى إنتاج قوة تضغط للداخل، في حين أن جدار الصدر ينتج قوة تضغط للخارج، وبالتالي فإن الضغط الناتج الصافي في جوف الجنب عندما تتعادل هاتين القوتين (أي تكون الرئة في وضعية السعة الوظيفية المتبقية) يكون أخفض قليلاً من الضغط الجوي. يدخل السائل عادة إلى جوف الجنب من الجنب الحشوية ويتم امتصاصه من الجنبة الجدارية. وفي الظروف الطبيعية، يكون مقدار السائل الداخل والخارج من جوف الجنب متساوياً، وبالتالي لا يتراكم السائل رغم أنه يتم تبديل أكثر من 5–10 ل/يوم.

يتراكم السائل في جوف الجنب (انصباب الجنب plcural effusion) عندما تتبدل حركياته عبر التبدلات في الضغط السكوني أو الحلولي، أو عبر زيادة نفوذية الشعريات الجنبية، أو بتأثير انسداد لمفاوي. تتروى أوعية الجنبة الحشوية من الدوران الرئوي، في حين تشكل أوعية الجنبة الجدارية جزءاً من الدوران الجهازي، وبالتالي فإن زيادة الضغط الوريدي الرئوي يؤدي إلى زيادة دخول السائل إلى داخل جوف الجنب، في حين أن زيادة الضغط الوريدي الجهازي تؤدي إلى تناقص الامتصاص من السائل. يؤدي التهاب الجنب إلى زيادة نفوذية الأوعية الجنبية ويسبب دخول المزيد من السائل إلى جوف الجنب بالنسبة لقوة توجيه معينة. بالإضافة إلى ذلك، يزداد تركيز البروتين في السائل وينتج زيادة في قوة الضغط الجرمي مؤدياً إلى تراكم السائل. يؤدي نقص ألبومين الدم إلى خفض الضغط الجرمي داخل الوعائي ويسبب حجز السائل في المسافات خارج الوعائية، بما فيها جوف الجنب. وحيث أن الجهاز اللمفاوي يشكل طريقة خروج هامة للسائل الجنبي، يؤدي الانسداد اللمفاوي المركزي أو انسداد أقنية سطح الجنب بسبب ورم أو نتحة إلى خفض امتصاص السائل.

### الانصبابات الجنبية:

تصنف الانصبابات الجنبية حسب ميزات السائل، والتي تعكس الميزات الفيزيولوجية الإمراضية المستبطنة. تنجم الانصبابات النتحية (الرشحية) transudativc effusions عن زيادة الضغط السكوني الوعائي أو تناقص الضغط الجرمي البلاسمي. في حين أن الانصبابات النتحية exudative effusions تنجم عن زيادة في النفوذية الوعائية بسبب الرض أو (نادراً) عن اتصالات شاذة بين جوف الجنب والبنى الأخرى مثل المثكلة أو المري أو جوف البريتوان أو البرانشيم الرئوي (الجدول 19–1).

يمكن لمرضى الانصبابات الجنبية أن يكونوا لا عرضيين أو قد يتظاهرون فقط بزلة تنفسية أو ألم صدري. وتعتمد شدة الأعراض على السبب المستبطن وحجم وسرعة تراكم الانصباب. يوصف الألم الصدري الجنبي في الحالة النموذجية بأنه ألم حاد يتزايد بالسعال أو النفس العميق.

تتضمن علامات الفحص السريري للانصباب الجنبي كلاً من الأصمية بالقرع وتناقص أصوات التنفس فوق منطقة الانصباب. مع تناقص الاهتزازات الصوتية، وسماع أصوات تنفس قصبي مع ثغائية على الحافة العلوية للانصباب ناجمة عن انضغاط الرئة. إن علامة الانصباب الجنبي على صورة الصدر البسيطة بالوقوف هي الارتفاع الواضح في نصف الحجاب الموافق الناجم عن تراكم السائل بين الرئة وسطح الحجاب. وعندما يتجاوز حجم السائل 250 مل، تنغلق الزاوية الضلعية الحجابية. وتؤدي المقادير المتزايدة من السائل إلى تعتيم الصدر السفلي مع تشكل هلال مقعر. ويمكن للمقادير الكبيرة من السائل أن تؤدي إلى تعتيم كامل نصف الصدر الموافق وقد تضغط الرئة. إن هذه العلامات النموذجية قد لا تكون موجودة، وقد تبرز الضرورة إلى إجراء اختبارات إضافية من أجل توثيق وتمييز شدة وامتداد وموضع السائل الجنبي. وتفيد صورة الصدر الجانبية بالاستلقاء في تحديد فيما إذا كان سائل الانصباب يجري بشكل حر، كما تساعد في تحديد الحجم، وقد تكشف الانصباب فوق الرئوي كسبب لارتفاع نصف الحجاب. إن كلاً من التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوسب للصدر يفيدان في تقييم الانصبابات المتفرعة، وكذلك لدى مرضى غير قادرين على تحمل إجراء صورة الصدر بالوقوف، وأيضاً لدى مرضى مصابين بآفة جنبية أو برانشيمية رئوية مرافقة.

يحتاج انصباب الجنب دون سبب معروف إلى إجراء بزل صدر مع إجراء تحليل كيميائي وخلوي وجرثومي للسائل. ويفيد المظهر العياني للسائل عندما يكون محتواه قيحياً أو كيلوسياً أو دموياً. وفي الانصباب النزفي، يمكن لقياس هيماتوكريت السائل الجنبي أن يؤدي إلى التمييز بين انصباب تدمي الصدر hemothorax والانصباب النزفي hemorrhagic.

يؤمن الجدول 19–2 المعايير المخبرية لتصنيف الانصبابات الجنبية إلى نتحية ونتعية. ورغم كونها غير مضمونة، إلا أن هذه المعايير تفيد

**الجدول 19-1: الانصبابات الجنبية**

**النتعية:**
- قصور قلب احتقاني
- عوز ألبومين الدم
  - متلازمة نفروزية
  - سوء تغذية
  - تشمع
- سائل داخل البطن
  - حبن
  - تحال بريتواني

**النتحية:**
- الإنتان
  - تقيح الرئة
  - ذات الرئة الشاملة
- الخباثة
  - سرطان الرئة البدئي
  - اللمفوما
  - السرطان الانتقالي
- الصمة والاحتشاء الرئوي
- الآفة الوعائية الكولاجينية
  - الذأب الحمامي الجهازي
  - التهاب المفاصل الرثواني
- إمراضية داخل البطن
  - التهاب معثكلة
  - خراج تحت الحجاب
  - اختلاط لجراحة بطنية
  - متلازمة Meigs
  - استرواح البول
- الرض
  - تدمي الصدر
  - تكيلوس الصدر
  - تمزق المري
- متفرقة
  - الوذمة المخاطية
  - تبولن الدم
  - داء الأسبستوز
  - الوذمة اللمفاوية
  - الذاب المحدث دوائياً
  - متلازمة درسلر

بشكل كبير في تحديد التشخيص التفريقي. وتشير بعض ميزات السائل الجنبي إلى تشخيص نوعي:

1. درجة pH أقل من 7.0 تشير إلى تمزق مري أو انصباب رثواني
2. تركيز الغلوكوز أقل من 20 ملغ/دل يشاهد في التهاب المفاصل الرثواني وبشكل أقل شيوعاً في الآفة الخبيثة أو الإنتان.
3. تحدث الانصبابات المدماة لدى مرضى الآفة الخبيثة والرض والصمة الرئوية والآفة الوعائية الكولاجينية.
4. يشير القيح الواضح إلى تقيح رئة. ويساهم تلوين العضويات بغرام أو زرعها في تمييز إنتان جوف الجنب.

**الجدول 19-2: التمييز بين الانصباب النتحي والتنعي في جوف الجنب**

| | النتعي | النتحي |
|---|---|---|
| البروتين | > 3 غ/دل | < 3 غ/دل |
| بروتين الجنب/ المصل | 0.5 < | 0.5 > |
| LDH | 3/2 الحد الأعلى للطبيعي | 3/2 الحد الأعلى للطبيعي |
| LDH الجنب / المصل | 0.6 < | 0.6 > |

LDH = نازعة الهيدروجين اللبنية

5. تشاهد كثرة الحمضات مع وجود الدم أو الهواء في جوف الجنب.
6. يكون الفحص الخلوي للخلايا الخبيثة إيجابياً في حوالي 60٪ من الانصبابات الخبيثة في أول بزل للجنب. وتزداد الحساسية إلى 80٪ إذا تم أخذ ثلاث عينات منفصلة.

يجب دوماً إجراء تلوين بغرام وزرع روتيني للجراثيم وزرع العصيات المقاومة للحمض. كما يجب إضافة زروعات الفطور في حالة الشك بوجود إصابة فطرية.

يمكن إجراء خزعة بالإبرة عبر الجلد من الجنب الجارية ضمن سرير المريض، إلا أن هذه التقنية تحتاج إلى وجود مقادير كبيرة من السائل. وبالتالي فإن القرار بإجراء هذا التداخل يجب أن يسبق بزل الجنب العلاجي. تعتبر خزعة الجنب إيجابية للعصيات المقاومة للحمض لدى أكثر من 50٪ من الانصبابات السلية، في حين أن زرع السائل يكون إيجابياً فقط في 25٪. ويمكن لخزعة الجنب العمياء أن تشخص خباثة أحياناً عندما يكون سائل الجنب سلبياً. إلا أن الخزعة الموجهة بتنظير الصدر تحت الرؤية المباشرة تملك موثوقية أكبر ويجب اللجوء إليها عندما تفشل الاختبارات الجارحة بشكل أقل في تشخيص سبب انصباب نتحي. وقد تحتاج الانصبابات النتحية أحياناً إلى تفجير صدر بالأنبوب أو إجراء سلسلة من عمليات بزل الجنب من أجل منع حدوث التوضع. ونواسير التفجير الجلدي (ذات الجنب القيحية بالضرورة) وخراجات الرئة والنواسير القصبية الجنبية.

تعتمد معالجة الانصبابات الجنبية على السبب وعلى درجة الإصابة في الوظيفة الرئوية. ويجب أن يتم توجيه العلاج نحو السبب المستبطن عندما يكون معروفاً. نادراً ما تحتاج الانصبابات النتعية إلى تفجير. وتزول عادة دون أية نتائج إذا تم تصحيح الاضطراب المستبطن. بالمقابل، يمكن للانصبابات النتحية أن تحتاج للتفجير أو لا. وقد يؤدي سحب الانصباب عبر بزل الجنب أو تفجير الصدر بالأنبوب إلى تحسين أعراض المريض حتى لو لم يتم قياس أي تحسن في وظيفة الرئة أو التبادل الغازي. تزول انصبابات ذات الرئة العقيمة المجاورة عادة عند تطبيق المعالجة بالصادات لذات الرئة المستبطنة. يجب تفجير ذات الجنب القيحية empyema، والتي تعرف بأنها وجود القيح ضمن جوف الجنب أو وجود سائل نتحي إيجابي التلوين بغرام أو إيجابي الزرع الجرثومي، ويتم هذا التفجير عادة باستخدام أنبوب تفجير صدر كبير. ونادراً ما تكون المعالجة الدوائية بالصادات كافية لوحدها في إزالة هذه الانصبابات. وقد يؤدي التأخر في التفجير إلى حدوث آفة جنبية دائمة وهامة تتطلب فتح الصدر وتقشير الجنب pleurectomy. إن المعالجة الملطفة الأفضل للانصبابات الخبيثة هي

معالجة الآفة الخبيثة المستبطنة. وتبلغ المدة المتوقعة للحياة لدى مرضى الانصبابات الجنبية الخبيثة الناجمة عن سرطان الرئة حوالي 12 أسبوع. ويمكن لتفجير الصدر بالأنبوب وإيثاق الجنب pleurodesis الكيماوي أن تُنقص من نكس الانصباب الخبيث، لكن هذه التداخلات مؤلمة وتحتاج إلى البقاء في المشفى لعدة أيام. ويمكن استخدام التفجير المستمر عبر قثطرة لدى مريض خارج المشفى عند المرضى الذين يبدون تحسناً عرضياً عند بزل حجم كبير من الجنب والذين يتراكم لديهم السائل بسرعة.

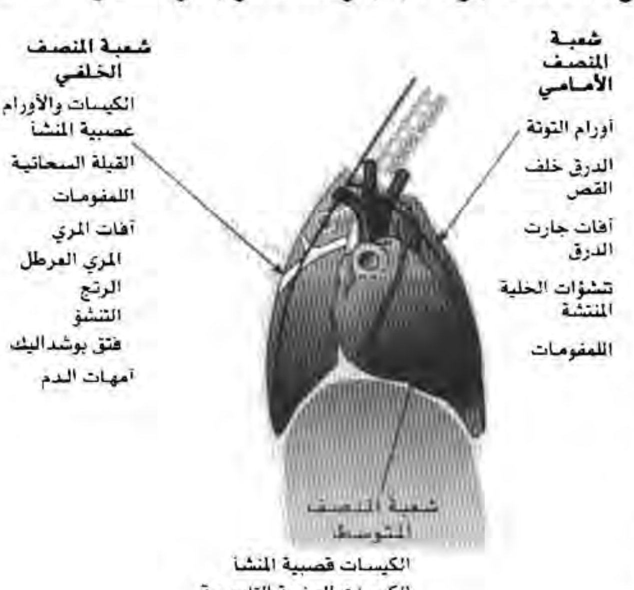
## الريح الصدرية:

تعتبر *الريح الصدرية العفوية spontaneous pneumothorax* آفة مجهولة السبب تصيب الأشخاص صغار السن دون أي تأهب معروف. وتتضمن الأعراض النموذجية كلاً البدء المفاجئ لزلة تنفسية وألم صدري حاد. يتم وضع التشخيص شعاعياً، ويزول حوالي 50٪ من حالات الريح الصدرية هذه لوحدها (دون تداخل جراحي أو إيثاق جنب كيميائي) خلال سنتين.

تشير الريح الصدرية المتوترة tension إلى تراكم للهواء يسبب ضغطاً إيجابياً في جوف الجنب. وحيث أن الريح الصدرية المتوترة يمكن أن تسبب وهطاً هيموديناميكياً، لذلك تعتبر حالة إسعافية تحتاج إلى إزالة الانضغاطبسرعة. لا تعتبر معالجة الريح الصدرية عند عدم وجود التوتر إسعافية وتعتمد على الحالة القلبية الوعائية المستبطنة للمريض. ويحتاج جميع مرضى الريح الصدرية الموضعين على تهوية آلية تحت ضغط إيجابي إلى تفجير صدر بالأنبوب بسبب خطورة حدوث فيزيولوجية التوتر. وبغياب التهوية الآلية، يمكن لحالات الريح الصدرية الخفيفة أن تزول دون تداخل. وأحياناً يمكن اللجوء إلى التفجير بالإبرة دون عودة تراكم الهواء. وفي حالات أخرى يكفي وضع قثاطر صغيرة القطر عبر الجلد. في حالة مرضى الريح الصدرية المتكررة وأولئك المصابين بنفاخ رئوي أو فقاعات جنبية، تبرز الضرورة لإيثاق الجنب عبر التقشير الميكانيكي أو الكيميائي للجنب مع أو بدون خياطة الفقاعات عبر فتح الصدر أو تنظير جوف الصدر.

## الآفة المنصفية:

يمكن تقسيم المنصف mediastinum بشكل ملائم إلى ثلاث مكونات بالاعتماد على صورة الصدر الجانبية (الشكل 19-1). يتوضع المنصف الأمامي anterior mediastinum بين القص وظل القلب. ويحتوي على الغدة الصعترية (غدة التوتة) thymus gland وقوس الأبهر ونسيج لمفاوي ونسيج هاجر للدرق وجارات الدرق. وغالباً ما تتألف الكتل الضاغطة في هذا القسم من الورم الصعتري (التوتي)، أو الغدة الدرقية أو جارة الدرق المنتبذة أو الخبيثة، أو أورام الخلية المنسلية، أو اللمفومات. يحتوي المنصف الأوسط middle mediastinum على الكيس التاموري، وسرتي الرئتين، ، والعقد اللمفاوية المركزية والسرية. وغالباً ما تكون الكتل في هذا القسم هي كيسات قصبية المنشأ أو كيسات جنبية تامورية، أو لمفومات، أو ساركوئيد، أو كارسينومات، أو آفات حبيبومية إنتانية مثل التدرن أو داء الهيستوبلاسموز. تتميز الحالة النادرة المسماة بالتليف المنصفي بحدوث تكاثر تدريجي متزايد لنسيج ليفي ضمن المنصف يتعدى على الطرق الهوائية الرئيسية




**الشكل 19-1**: الكتل في المنصف حسب توضعها التشريحي

والأوعية الدموية ويؤدي إلى حدوث انسداد وعائي أو هوائي متزايد وعنيد ينتهي بالوفاة. ولا توجد معالجة فعالة حتى الآن لهذه الآفة. يشير المنصف الخلفي posterior mediastinum إلى الحيز الذي يقع مباشرة أمام أجسام الفقرات. ويحتوي على الأبهر النازل وجهاز وريد الفرد والقناة الصدرية والعقد اللمفاوية والسلسلة العصبية الودية. وتشمل الكتل الموجودة في هذا القسم كلاً من الأورام عصبية المنشأ (الأورام الليفية العصبية) واللمفومات، وأورام المري، وأمهات الدم الشريانية.

## آفات جدار الصدر:

### من الناحية الفيزيولوجية:

تعتمد التهوية الكافية على حركة مؤثرة لجدار الصدر والحجاب الحاجز استجابة لتحريض عصبي. وبالتالي فإن أية آفة تقييد حركة جدار الصدر أو تتدخل في الوظيفة العصبية العضلية يمكن أن تسبب حدوث نقص تهوية. وفي هذه الآفات، تنخفض السعة الرئوية الكلية والسعة الحيوية، لكن الحجم المتبقي يبقى عادة طبيعياً وقد يزداد أحياناً. تؤدي حالة نقص التهوية إلى فرط كربنة الدم وحدوث انخماص متزايد. ويؤدي الانخفاض في السعة الحيوية إلى عدم تطابق التهوية/ الإرواء، مسبباً حدوث نقص أكسجة.

### آفات نوعية:

#### آفة فقرية:

الجنف scoliosisهو اضطراب في الانحناء الجانبي وتناقص في حركية العمود الفقري. أما الحدب kyphosis فهو فرط عطف للشوك الصدري. عادة ما تشترك هاتين الآفتين بالحدوث، ويؤدي التحدد

الناتج في حجم الجوف الصدري إلى قصور قلبي تنفسي. ولا يؤدي الإصلاح الجراحي للتشوه لدى البالغين إلى تحسين الوظيفة التنفسية أو يقلل من حدوث الاختلاطات.

**البدانة:**

تؤدي البدانة obesity إلى تناقص في الحجم الاحتياطي الزفيري وتناقص تهوية الأقسام القاعدية من الرئتين وتسبب حدوث نقص أكسجة. وتتضاعف الاضطرابات عندما يتخذ المريض وضعية الاستلقاء وكثيراً ما تترافق مع اضطرابات في السيطرة على التهوية وانسداد الطريق الهوائية العلوية.

**شلل الحجاب الحاجز:**

إن شلل الحجاب الحاجز أحادي الجانب unilateral diaphragmatic بغياب أية آفات أخرى قد يكون لا عرضياً. ويحافظ معظم المرضى على حوالي 75٪ من السعة الحيوية الطبيعية بالرغم من فقدان وظيفة نصف الحجاب الحاجز. وتؤدي وضعية الاستلقاء إلى زيادة الأعراض سوءاً، بسبب ضغط وتعدي المحتويات البطنية على جوف الصدر. وتتضمن أسباب شلل الحجاب الحاجز كلاً من أذية العصب الحجابي بسبب غزو ورمي أو ضغط، أو بسبب رض جراحي، أو بسبب اعتلال عصبي حموي، أو آفات عصبية أخرى. يتم وضع تشخيص شلل الحجاب الحاجز عن طريق المراقبة بالتنظير الشعاعي للحجاب أثناء مناورة «استنشاق» حيث أن الحجاب المصاب يتحرك بشكل عجائبي. ويتم وضع التشخيص الأكيد بإجراء دراسات النقل العصبي.

يؤدي شلل الحجاب الحاجز ثنائي الجانب bilateral diaphragmatic إلى حدوث زلة تنفسية واضحة وزلة اضطجاعية. وتعتبر الحركة العجائبية لجدار البطن نحو الداخل أثناء الشهيق علامة سريرية نموذجية. وتنخفض القوة الشهيقية العظمى بشكل واضح. تشير صور الصدر الشعاعية إلى تناقص حجوم الرئة، ويمكن أحياناً أن تفسر خطأً بأنها تليف رئوي بسبب احتشاد البرانشيم والبنى الوعائية في القاعدتين. نادراً ما يكون شلل الحجاب الحاجز ثنائي الجانب آفة مجهولة السبب، بل يعتبر في الواقع بظاهرة لآفة عصبية عضلية معممة حادة أو مزمنة مثل متلازمة غيلان باريه، الحثل العضلي، التصلب الجانبي الضموري، متلازمة ما بعد التهاب سنجابية النخاع، وهو تشخيص يتم تجاهله في أغلب الأحيان.

عادة ما يكون شلل الحجاب الحاجز ثنائي الجانب لا عكوس. وبالتالي يتم توجيه الجهود نحو تدبير القصور التنفسي المتزايد. إن قرارات استخدام الإعاضة بالأكسجين أو التهوية بالضغط الإيجابي غير الجارحة أو خزع الرغامى مع تطبيق التنفس الآلي لفترة طويلة. هذه القرارات تعتمد على الحالة الطبية والإنذار وتفضيل المريض.



# الفصل 20

# آفات الرئة التنشؤية

## عوامل الخطورة:

يؤدي سرطان الرئة إلى قتل أكثر من 120000 مواطن أمريكي سنوياً ويشكل السبب الأساسي للوفيات لدى مرضى السرطان. ويعتبر تدخين السجائر مسئولاً عن 90٪ على الأقل من سرطانات الرئة وهو الأول من ضمن الأسباب التي يمكن تجنبها في الآفة القلبية الرئوية المميتة. تزداد نسبة خطورة حدوث سرطان الرئة مع زيادة جرعة وأمد التعرض لدخان التبغ وتكون أعلى لدى الأشخاص الذين يبدؤون التدخين في عمر باكر. وهنالك أيضاً زيادة منخفضة لكنها هامة في نسبة خطورة سرطان الرئة عند الأشخاص الذين يتعرضون لدخان التبغ بشكل منفعل سلبي. ويشكل التعرض المهني الشديد للأسبستوز السبب الثاني من حيث الأهمية في سرطان الرئة، وعندما يتشارك التعرض للأسبستوز مع تدخين السجائر تكون نسبة الخطورة أعلى بـ 59 مرة منها لدى الأشخاص غير المدخنين وغير المتعرضين للأسبستوز.

يرتبط التعرض لليورانيوم والزرنيخ والكروم وإيترات الميتيل والفحوم الهيدروجينية العطرية متعددة الحلقة والنيكل وربما البريليوم مع سرطان الرئة. كما يترافق التعرض للرادون مع زيادة (مرتبطة بالجرعة) في خطورة تطور سرطانة قصبية المنشأ bronchogenic carcinoma. كذلك تؤدي الآفات الالتهابية المزمنة وتليف الرئة إلى زيادة نسبة خطورة حدوث السرطانة قصبية المنشأ، وكذلك متلازمة عوز المناعة المكتسب، خاصة عندما تشارك مع التدخين. يؤدي استخدام المعالجة المثبطة للمناعة لدى المرضى الذين تعرضوا لعملية زرع عضو صلد إلى وضع المرضى ضمن خطورة حدوث الآفات التكاثرية اللمفاوية التالية للزرع post-transplant lymphoproliferative disorders. وترتبط هذه الخطورة مع درجة التثبيط المناعي ووجود انتان بحمة إبستاين - بار.

## الإمراضية:

إن حوالي 5٪ من الأورام قصبية المنشأ تعتبر سليمة وتكشف عادة أثناء إجراء صورة صدر شعاعية روتينية. وعندما تكون هنالك أعراض، تكون هذه الأعراض مرتبطة بالانسداد القصبي. تعتبر الأورام الغدية القصبية bronchial adenoma هي النمط الأكثر شيوعاً ضمن الأورام السليمة داخل القصبية. وتعتبر الكارسينوئيد القصبية bronchial carcinoid عادة شكلاً منخفض الدرجة من الخباثات، لكنها قد تتضمن مميزات نسيجية غير نمطية وتسبب سيراً سريرياً أكثر هجومية. يعتبر الورم العجائبي الرئوي pulmonary hamartoma النمط الأكثر شيوعاً من أورام محيط الرئة السليمة، ويتميز بنمط خاص من التكلس هو نمط البوشار popcorn..

يتم تصنيف السرطانات البدئية في الرئة إلى سرطانات صغيرة الخلايا وأخرى غير صغيرة الخلايا. ويتم تقسيم النمط غير صغير الخلايا أيضاً إلى أربع أنماط نسيجية هي السرطانة شائكة الخلايا squamous cell carcinoma وسرطانة غدية adenocarcinoma وسرطانة كبيرة الخلايا أو غير مصنعة anaplastic carcinoma وسرطانة قصبية سنخية bronchoalveolar carcinoma، إلا أن هذا التصنيف يقدم القليل من الأهمية السريرية. وهنالك بعض السرطانات غير صغيرة الخلايا تملك مظاهر نسيجية مختلطة أو تكون سيئة التمايز جداً بشكل يمنع من إدراجها ضمن نمط ما. إن الأورام ذات النمط الخلوي صغير الخلايا المختلط والنمط غير صغير الخلايا تحتاج معالجة موجهة نحو كل نمط خلوي.

يمكن للتنشؤات البدئية الناشئة في أعضاء أخرى غير الرئة أن تعطي انتقالات بشكل شائع إلى البرانشيم الرئوي أو المخاطية داخل القصبية أو جدار الصدر أو جوف الجنب أو المنصف. وهنالك حالات غير شائعة تقوم فيها الأورام البدئية للثدي أو المثكلة أو الكبد بغزو الرئتين بواسطة الانتشار المباشر. وتصل الأورام العفلية (الأغران) sarcomas بالإضافة إلى خباثات الرئة والكولون والدرق والخصية إلى الرئتين عبر الطريق الدموي. كما أن السرطانة الغدية في الثدي والموثة والمعدة والمبيض والمثكلة تصل الرئتين في الحالة النموذجية عبر الانتشار اللمفاوي. وتبدو بشكل ارتشاحي أو نمط شبكي عقيدي منتشر على صورة الصدر الشعاعية وتسبب حدوث زلة تنفسية غير متناسبة مع المظهر الشعاعي.

## المظهر السريري:

يعتمد المظهر السريري لمرضى سرطان الرئة على موضع الورم وحجمه ووجود انتشار انتقالي وتظاهرات خارج ورمية. يتظاهر معظم المرضى بالسعال أو نفث الدم أو الزلة التنفسية أو ذات رئة تالية للانسداد. ويشير الألم الصدري عادة إلى غزو لجدار الصدر أو إصابة عصبية أو وجود انصبابات تامورية أو جنبية خبيثة. ويحدث السيلان القصبي bronchorrhea لدى أقلية من هؤلاء المرضى. وهو العرض النموذجي لسرطانة الخلية القصبية السنخية. تتألف متلازمة بانكوست من ثلاثية الألم ومتلازمة هورنر وشلل العصب العضدي، وتنجم عن أورام الثلم العلوي التي تغزو الضفيرة العضدية والعقد العصبية الرقبية السفلية والعمود الفقري. وتنجم متلازمة الأجوف العلوي عن انسداد الوريد الأجوف العلوي بأورام الفص العلوي المركزية، وعادة ما يكون ورم صغير الخلايا. وتتضمن أعراض متلازمة الأجوف العلوي كلاً من وذمة الوجه والطرف العلوي وتمدد الأوردة السطحية فوق القسم العلوي الجسم ووذمة دماغية وصرير stridor، كما أن الانسداد الجزئي لقصبية بالورم يمكن أن يؤدي إلى حدوث وزيز موضع، في حين أن الانسداد الكامل يسبب حدوث الانخماص أو ذات الرئة التالية للانسداد.

الجدول 20-1: المتلازمات خارج الورمية المرافقة للسرطانة قصبية المنشأ

| المتلازمة | النمط الخلوي | الآلية |
|---|---|---|
| التبقرط واعتلال العظم والمفصل بفرط النمو الرئوي | كلها عدا صغير الخلايا | غير معروف |
| عوز صوديوم الدم | أكثرها شيوعاً صغير الخلايا، وقد يكون أي نمط | متلازمات الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH)، الإنتاج المنتبذ الهاجر للهرمون المضاد للإدرار من قبل الورم |
| فرط كالسيوم الدم | عادة شائك الخلايا | انتقالات عظمية، عامل تفعيل كاسرات العظم، الهرمون الشبيه بهرمون جارات الدرق، البروستاغلاندينات |
| متلازمة كوشينغ | عادة صغير الخلايا | إنتاج ACTH المنتبذ |
| متلازمة الوهن العضلي لإيتون – لامبرت | عادة صغير الخلايا | أضداد لأقنية الكالسيوم الحساسة للفولتاج في <75٪، تؤثر على فعالية أقنية الكالسيوم في العصبونات قبل التشابك |
| اعتلالات عصبية عضلية أخرى | أكثرها شيوعاً صغير الخلايا، وقد يكون أي نمط | أضداد مضادة لنويات العصبونات وتعرف باسم anti-Hu، آليات أخرى غير معروفة |
| التهاب الوريد الخثري | كل الأنماط | غير معروف |

وقد تنجم بحة الصوت hoarseness عن أذية العصب الحنجري الراجع بكتلة أو ضخامة عقدية في السرة. وعادة ما تكون في الجانب الأيسر. وتؤدي إصابة العصب الحجابي بالورم إلى شلل حجابي أحادي الجانب. كما أن الانتشار مباشرة أو عبر الانتقالات إلى الجنبة أو المنصف يؤدي إلى حدوث انصبابات خبيثة. وفي حالات نادرة يسبب حدوث سطام قلبي cardiac tamponade.

كثيراً ما تتأخر الأعراض لدى مرضى السرطانة القصبية المنشأ في الظهور حتى يبدأ الورم بإعطاء انتقالات، وغالباً نحو العقد اللمفاوية أو الغدتين الكظريتين أو الدماغ أو الكبد أو العظم. ويمكن للسرطانة قصبية المنشأ أن تسبب حدوث متلازمة خارج ورمية paraneoplastic ناجمة عن إنتاج منتبذ هاجر للهرمونات أو تكوين أضداد لمستضدات عصبونية (الجدول 20-1).

## التشخيص والتقييم:

تتألف المراحل البدئية في تقييم سرطان الرئة من القصة المرضية والفحص السريري، بالمشاركة مع الدراسات الشعاعية الحديثة والسابقة. ويفترض أن آفة تبقى ثابتة شعاعياً ومستقرة لأكثر من سنتين هي آفة سليمة على الأغلب. ولا يعتبر التقييم المخبري الروتيني مساعداً في التشخيص.

حيث أن الخيارات العلاجية لسرطان الرئة تعتمد على المظهر النسيجي للورم والتصنيف السريري (الجدول 20-2)، لذلك يجب أن تبدأ المحاولات للحصول على عينة نسيجية أولاً بأقل التقنيات الجارحة وتتطور نحو الأكثر حتى يتم الحصول على عينة نسيجية. إن الفحص النسيجي للقشع لدى مرضى يتظاهرون بسعال منتج (خاصة مع وجود نفث دموي وآفات مركزية التوضع نسبياً) يؤمن تشخيصاً غير جارح في حوالي 40-50٪ من المرضى. ويمكن لتنظير القصبات بمنظار الألياف البصرية fiberoptic bronchoscopy أن يحدد موضع الأورام ويؤمن معلومات حول درجة الانسداد القصبي مع تأمينه لعينة فحص نسيجي. ويؤدي تنظير القصبات إلى وضع التشخيص عند حوالي 90٪ من الآفات المرئية داخل القصبات. لكن هذه النسبة تنخفض إلى 50٪ أو أقل في الآفات المحيطية، معتمدة على حجم وموضع الورم. ويؤدي الرشف بالإبرة عبر الصدر transthoracic needle aspiration للآفات المحيطية المتاخمة للجنبة إلى وضع التشخيص في حوالي 80٪ من الحالات. إلا أن سلبية الخزعة بالإبرة لا تستبعد الخباثة. لذلك ينصح الأطباء بالتوجه نحو تقنية جارحة أكثر هي استئصال شدفة عبر تنظير جوف الصدر thoracoscopic wedge resection. وفي هذه الحالة، يمكن وضع التشخيص بأخذ مقاطع مجمدة من النسيج frozen tissue sections، وفي حالة الخبث، يمكن الاستمرار بإجراء استئصال فص كامل.

تعتمد الخيارات العلاجية لسرطان الرئة على نمط الورم، ومرحلة الآفة والحالة الأدائية للمريض. وقد تم تعديل تصنيف سرطان الرئة في الوقت الحاضر نحو تصنيف المرضى بشكل أفضل حسب النتيجة المتوقعة واستخدام التداخلات العلاجية. وتعتبر الحالة الأدائية عند وضع التشخيص هي المشعر الأقوى في البقيا على المدى الطويل. وتحدث أعلى نسبة للشفاء في سرطان الرئة غير صغير الخلايا عند إجراء استئصال جراحي كامل. ويعتبر الاستئصال هو العلاج المفضل في المرحلة I وII وأغلب حالات III إن كان ممكناً. ويتم تحديد قابلية إجراء الجراحة حسب الحالة الأدائية الكلية للمريض بالإضافة إلى الحالة الوظيفية القلبية الرئوية بشكل خاص. فالمرضى ذوي الآفة القلبية الهامة قد لا يعتبروا مرشحين للجراحة. ويمكن استخدام اختبارات وظائف الرئة قبيل الجراحة من أجل استبعاد المرضى الذين يتوقع أن يكون الحجم الزفيري القسري خلال ثانية ($FEV_1$) بعد الجراحة أقل من لتر. لكن، وحيث أن الاستئصال يقدم الفرصة الأفضل للشفاء، لذلك تستخدم قياسات أكثر انتقائية للنتائج الوظيفية للجراحة المفترضة. وتتضمن هذه القياسات استخدام النسبة المئوية لل $FEV_1$ المتوقعة بعد الجراحة بدلاً من القيمة المطلقة ودراسات الوظيفة المجزأة split من أجل تحديد مساهمة كل فص في التهوية باستخدام النظائر المشعة بغرض التنبؤ بدقة بالأداء بعد الجراحة.

يؤثر كل من مرحلة الورم وموضعه أيضاً في تحديد قابلية الاستئصال. حيث أن الأورام ذات الغزو داخل القصبي ضمن 2 سم من نهاية الرغامى تعتبر غير قابلة للاستئصال بشكل عام، رغم أن يجرى لها استئصال انتقائي أحياناً. ولا يستفيد المريض من استئصال الورم ذو الغزو المباشر للأوعية الكبيرة أو البنى المنصفية، أو الذي يترافق مع إصابة العقد اللمفية في الجانب المقابل أو مع انتقالات. يعتمد التصنيف الأكثر دقة على إجراء مسح طبقي محوسب للصدر والبطن يتلوه خزعة من عقدة لمفاوية منصفية لدى أولئك المصابين بضخامة

الجدول 20-2: جهاز التصنيف العالمي لسرطان الرئة، طبعة 1997

**الورم البدئي (T):**

T1 = ورم ≥ 3 سم قطراً دون غزو المزيد من القسم الداني من القصبة الفصية

T2= ورم > 3 سم أو

ورم من أي حجم مع واحد مما يلي:

غزو الجنب الحشوية

انخماص أقل من كامل الرئة

امتداد نحو القريب لمقدار 2 سم على الأقل من تفرع الرغامى

T3= ورم من أي حجم مع واحد مما يلي:

غزو جدار الصدر

إصابة الحجاب الحاجز او الجنبة المنصفية أو التامور

انخماص يصيب كامل الرئة

امتداد نحو القريب لمقدار 2 سم على الأقل من تفرع الرغامى

T4= ورم من أي حجم مع واحد مما يلي:

غزو المنصف

غزو القلب أو الأوعية الكبيرة

غزو الرغامى او المري

غزو جسم الفقرة أو الرهابة

وجود انصباب تاموري أو جنبي خبيث

عقيدة (عقيدات) ضمن نفس الفص كإصابة بدئية

**إصابة العقد (N):**

N0= لا توجد إصابة عقد في المنطقة

N1= انتقالات في نفس الجانب إلى عقد سرية و/أو عقد حول قصبية.

N2= انتقالات في نفس الجانب إلى عقد منصفية و/أو عقد تحت القص.

N3= انتقالات الى عقد منصفية أو سرية في الجانب المقابل أو عقد أخمعية أو تحت الترقوة في نفس الجانب أو في الجانب المقابل

**انتقالات بعيدة (M):**

M0= غياب انتقالات بعيدة.

M1= وجود انتقالات بعيدة (تتضمن عقديات رئوية انتقالية في فص مختلف عن الورم البدئي)

**زمر التصنيف في TNM:**

المرحلة IA = T1 N0 M0

IB= T2 N0 M0

المرحلة IIA= T1 N1 M0

IIB= T2 N1 M0

T3 N0 M0.

المرحلة IIIA= T3 N1 M0

T1-3 N2 M0

المرحلة IIIB = أي T مع N3 M0

T4 أي N M0

المرحلة IV= أي T أي N مع M1

عقد. إن غزو جدار الصدر أو إصابة العقد السرية في نفس الجانب أو العقد المنصفية لا يمنع من الجراحة. ولا يستطب اللجوء إلى ومضان العظم والتصوير الطبقي المحوري للرأس والتصوير بالرنين المغناطيسي في حالة غياب الأعراض التي تشير إلى حدوث انتقالات.

## العقيدة الرئوية المفردة:

بما أن العقيدات الرئوية المفردة يمكن أن تكون سليمة أو خبيثة، لذلك تستطب الخزعة الاستئصالية عادة من أجل التشخيص. ويمكن اعتبار هذه الآفات سليمة دون تشخيص نسيجي إذا (1) كان هنالك إثبات شعاعي بأن الآفة لم تزداد حجماً خلال سنتين، أو (2) إذا كان الورم حاوياً على تكلسات ذات نمط مركزي أو مبعثر أو منتشر أو صفيحي أو بشكل البوشار. وتسمى الآفات التي تتجاوز 3 سم عادة باسم كتل وليس عقيدات، ومن المحتمل كونها خبيثة. ولا ينصح عادة بإتباع طريقة مراقبة العقيدات غير المتكلسة المكتشفة حديثاً بواسطة سلسلة من الصور الشعاعية لدى المدخنين الذين تجاوزوا 40 سنة من عمرهم بسبب نسبة الخطورة العالية للخباثة لدى هذا التعداد السكاني وبسبب التصرف الهجومي لبعض السرطانات التي يمكن أن تسبب انتقالات حتى عندما تكون صغيرة.

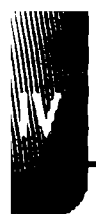
## المعالجة والإنذار:

بالرغم من آن الاستئصال الجراحي هو المعالجة المفضلة لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذين يعتبرون ملائمين للجراحة، إلا أن هنالك بعض الأدلة المتزايدة التي تدعم المعالجة الكيميائية الشعاعية المتممة الحديثة لدى مرضى المرحلة II أو IIIA. وقد تكون المعالجة الشعاعية شافية لوحدها لدى نسبة ضئيلة من المرضى غير المرشحين للجراحة لكنها لا تحافظ على الوظيفة الرئوية. ويمكن للتشعيع التلطيفي أن يزيل أعراض الانسداد القصبي وانسداد الأجوف العلوي، بالإضافة إلى تأمين زوال لأعراض الانتقالات الدماغية والعظمية.

يتم تصنيف ومعالجة سرطان الرئة صغير الخلايا بشكل مختلف عن سرطان الرئة غير صغير الخلايا. حيث يتم تصنيف سرطان الرئة

صغير الخلايا على أنه مرحلة «محدودة» إذا كان الورم يطوق بشكل كامل عبر مدخل تشعيع وحيد و إلا، فإنه يعتبر في مرحلة "شديدة". تتضمن المعالجة المعتادة للداء ذو المرحلة المحدودة عادة المعالجة الكيميائية المشتركة مع التشعيع. يعتبر سرطان الرئة صغير الخلايا حساس جداً للمعالجة الكيميائية. ويستجيب معظم المرضى للعلاج بشكل تحسن سريري، إلا أن أمد هذا التحسن يكون متبدلاً ونادراً ما يحدث الشفاء بشكل كامل. كثيراً ما يعطي سرطان الرئة صغير الخلايا انتقالات إلى الدماغ. ويؤدي تشعيع القحف وقائياً في الآفة المحدودة إلى إنقاص نسب حدوث الانتقالات الدماغية لكنه لا يؤدي إلى إطالة البقيا. يتم معالجة المرضى ذوي المرحلة المتقدمة الشديدة عادة بالعلاج الكيميائي لوحده، والذي لا يعتبر شافياً لكن يزيد البقيا ويقلل من الأعراض.

و كمعدل بلغة الأرقام. يحيا 14٪ فقط من مرضى سرطان الرئة لفترة تصل إلى 5 سنوات منذ كشف التشخيص. وبالرغم من أن مرحلة المرض عند كشفه تؤثر على الاستجابة للعلاج وعلى البقيا، إلا أنه لا توجد خطة مسح حتى الآن أثبتت فعاليتها أو جدواها اقتصادياً. وحتى في المرض ذو المرحلة I سريرياً، لا يتجاوز معدل البقيا لخمس سنوات أكثر من 60٪. وقد يكون ذلك مرتبطاً جزئياً بوجود انتقالات خفية لا تشخص دون تصنيف جراحي، لكنه يعكس أيضاً الطبيعة الهجومية لهذه الآفة.



# الفصل 21

# اضطرابات التنفس

## متلازمة توقف التنفس أثناء النوم:

أثناء النوم الطبيعي، تنخفض التهوية، و يزداد ثاني أكسيد الكربون في الدم الشرياني، وتسترخي عضلات البلعوم، مما يؤدي إلى تضييق في الطرق التنفسية العلوية. الأمر الذي يضيف حملاً مقاوماً إضافياً لجهاز التنفس. يتألف نمط النوم الطبيعي من عدة مراحل تحدث بشكل حلقي مع أنماط الموجات الدماغية النموذجية على تخطيط الدماغ الكهربائي والتي تتوافق مع مرحلة النوم. إحدى هذه المراحل هي مرحلة النوم ذو حركة العين السريعة، والتي تتزامن مع رؤية الأحلام وتتميز بحركات عين سريعة وفقدان مقوية عضلية هيكلية معممة باستثناء الحجاب وحدوث تنفس غير منتظم.

تعرّف حالة توقف التنفس apnea بأنها توقف كامل لجريان الهواء لفترة 10 ثواني أو أكثر. في حين أن تناقص التنفس hypopnea هو انخفاض واضح في الجريان الهوائي. تحدث حالات توقف التنفس وتناقص التنفس أحياناً أثناء النوم الطبيعي، ويزداد تكرارها مع زيادة العمر. ولدى مرضى متلازمة توقف التنفس أثناء النوم sleep apnea sy.. يزداد تكرار حدوث حالات توقف وتناقص التنفس هذه وأمد استمرارها إلى درجة كافية لتقسيم النوم وإنتاج نقص أكسجة وفرط كربنة واضحين سريرياً. يمكن لتوقف التنفس أثناء النوم أن يكون انسدادياً ناجماً عن انسداد الطريق الهوائي العلوي، أو يكون مركزياً ناجماً عن تناقص التوجيه التنفسي المركزي، أو يكون مختلطاً ناجماً عن اجتماع كلا النمطين. وتتضمن نتائج اضطراب النوم كلاً من زيادة الوسن والتعب أثناء النهار، وزيادة خطورة حدوث حوادث السير والمركبات، وفرط الاستثارة، والصداع، وفرط التوتر الشرياني، وزيادة في حدوث الموت المفاجئ، ربما بسبب اضطرابات نظم قلبية.

تحدث متلازمة توقف التنفس أثناء النوم الانسدادية لدى حوالي 4% من الرجال متوسطي العمر والأكبر سناً، وتكون أقل شيوعاً لدى النساء. وتتضمن عوامل الخطورة الأساسية لتوقف التنفس أثناء النوم الانسدادي كلاً من البدانة واضطراب تشريح الطريق الهوائي العلوي الناجم عن ضخامة اللوزات أو ضخامة اللسان macroglossia أو زيادة طول شراع الحنك الرخو soft palate واللهاة uvula أو صغر الفك السفلي micrognathia. وفي مثل هذه الحالات، يمكن حتى لاسترخاء عضلات الطريق الهوائي العلوي الذي يحدث بشكل طبيعي أثناء النوم أن يؤدي إلى انسداد تام في الطريق الهوائي وإيقاف الجريان الهوائي. وبعد فترة متبدلة من انسداد الطريق الهوائي، يستيقظ المريض ويعيد إنشاء المقوية العضلية ويفتح الطريق الهوائي. ويمكن لهذه الدورة أن تكرر عدة مئات من المرات أثناء ليلة واحدة، مما يؤدي إلى حدوث العديد من نوب نقص الأكسجة وفرط الكربنة مع اضطراب واضح في نمط النوم الطبيعي. وأثناء انسداد الطريق الهوائي، تحدث زيادة في المقوية العصبية الودية، مؤدية إلى حدوث تقبض وعائي وارتفاع في الضغط الشرياني. ويمكن لنقص الأكسجة أن يسبب حدوث بطء قلبي واضطرابات نظم قلبية. هنالك زيادة في نسبة حدوث الصدمة stroke والآفة الشريانية الإكليلية لدى مرضى توقف التنفس أثناء النوم، لكن من الصعب تحديد علاقة مسببة بسبب تشارك عدة عوامل خطورة.

يجب التفكير بتشخيص توقف التنفس أثناء النوم لدى المرضى الذين يشكون من فرط نعاس ووسن خلال النهار تؤثر على الفعاليات اليومية، خاصة عندما تشارك مع شكوى اللهاث والغطيط عالي الصوت من قبل شريك النوم. عادة ما يكون المرضى بدينين، لكن ليس دائماً. بالفحص السريري، تشاهد فتحة بلعوم صغيرة أو غزارة وزيادة النسيج الرخو. قد يكون المرضى مصابين بارتفاع الضغط وفي الحالات الشديدة قد نجد دلائل على قصور القلب الأيمن. ولدى مرضى البدانة المرضية، يمكن لمتلازمة نقص التهوية المرافقة للبدانة (التي تتميز بنقص أكسجة وفرط كربنة أثناء النهار) أن ترافق توقف التنفس أثناء النوم. يحتاج تأكيد تشخيص متلازمة توقف التنفس أثناء النوم إلى إجراء قياس النعاس العديد أثناء الليل polysomnography overnight. فأثناء نوم المريض خلال الليل، يتم تسجيل قياسات متعددة لتخطيط الدماغ الكهربائي وتخطيط القلب الكهربائي كما يتم مراقبة وتسجيل الجريان الهوائي والإشباع الأكسجيني وحركات عضلات التنفس والعين والذقن والأطراف. ويتم اشتقاق علامة من هذه المعلومات تميّز سريرياً توقف التنفس الهام أثناء النوم. وإذا كان النمط هو توقف التنفس أثناء النوم الانسدادي، يتكيف المرضى عادة مع قناع الضغط الإيجابي المستمر للطريق الهوائي. إن الحفاظ على الضغط الإيجابي في الطريق الهوائي في نهاية الزفير يحافظ على الطريق الهوائي العلوي مفتوحاً ويمنع الانخماص. ويمكن معايرة مقدار الضغط الإيجابي إلى الحد الأدنى الذي يمنع حدوث نوب توقف التنفس وظهور الأعراض. ورغم أن هذا الجهاز يعتبر فعالاً جداً، إلا أنه مرهق وغير مريح غالباً، وتبقى مطاوعة المريض منخفضة على المدى الطويل.

إن كل المسكنات sedative تثبط المحرك التنفسي إلى درجة ما، ويجب توجيه مرضى توقف التنفس أثناء النوم إلى تجنبها. عندما يكون المريض بديناً، يمكن لإنقاص الوزن بشكل كبير أن يؤدي إلى إنهاء أو التخفيف من شدة متلازمة توقف التنفس أثناء النوم. يعتبر كل من قصور الدرق وضخامة النهايات والداء النشواني أسباباً نادرة لتوقف التنفس أثناء النوم، لكن يجب استبعادها. ومن المفيد أحياناً اللجوء إلى الجراحة الهادفة لاستئصال اللوزات السادة أو الناميات أو البوليبات أو جراحة تصنيع البلعوم والحنك الرخو واللهاة لدى مرضى هذه التشوهات التشريحية الخاصة مع درجة معتدلة من الانسداد.

## اضطرابات التنفس الأخرى:

إن توقف التنفس أو تناقص التنفس الناجمين عن تناقص التوجيه المركزي التنفسي قد تكون نتيجة لأذية في الجهاز العصبي المركزي أو قد تكون مجهولة السبب (لعنة أونداين Ondin curse). ويمكن للأشخاص المصابين أن يكونوا ناقصي التهوية حتى أثناء الاستيقاظ، رغم أنهم قادرين على إجراء تنفس عفوي طبيعي كامل. وفي أثناء الوم، تكون حالات توقف التنفس المتكررة هي القاعدة. قد تكون حالة توقف التنفس المركزية تالية لشذوذ بنيوي في جذع الدماغ، والذي يكشف فقط بفتح الجثة.

إن زيادة الجهد التنفسي لدى مرضى الآفة الرئوية السادة يجعل في المحصلة من المستحيل الحفاظ على تهوية كافية لإبقاء الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني Paco2 طبيعياً. وعندما تنخفض السعة التنفسية، يؤدي نقص الأكسجة إلى زيادة Paco2، وتستجيب الكلية عن طريق احتباس البيكاربونات من أجل الإبقاء على pH الدم الشرياني طبيعياً. ويبدو أن هؤلاء المرضى يملكون توجيهاً تنفسياً طبيعياً لكنهم يفتقدون القدرة على زيادة التهوية الدقيقة من أجل تأمين الحاجيات الاستقلابية المتزايدة.

يمكن لآفات أسفل جذع الدماغ وأعلى الجسر أن تسبب حدوث فرط تهوية مركزية central hyperventilation. إلا أنه من النادر أن يحدث فرط التهوية بغياب اضطرابات فيزيولوجية أو كيميائية أخرى. ويعتبر التشمع الكبدي والحمل والألم والقلق الشديد كلها أسباب لفرط التهوية المركزية. يتميز نمط التنفس بتوقف النفس apneustic breathing بحدوث العديد من توقف الشهيق الثابت ينجم عن أذية الجسر الأوسط medpons، وفي أغلب الأحيان يكون ناجماً احتشاء شريان قاعدي. أما تنفس الأتاكسيا ataxic breathing (أو تنفس Biot) فهو نمط عشوائي غير منظم من التنفس العميق والسطحي، وينجم عن اضطراب على مستوى مولد النظم التنفسي في البصلة.

يشير تنفس *تشاين ستوكس Cheyne-stockes* إلى نمط حلقي منتظم من الحجوم الكلية المرتفعة - المنخفضة والتي تفصل بحالات توقف تنفس أو تناقص تنفس. وعادة ما يكون هؤلاء المرضى مصابين بآفة معممة في الجهاز العصبي المركزي أو قصور قلب احتقاني. يؤدي قصور القلب إلى زيادة أمد الدوران، مما يؤدي إلى تأخير بين التبدلات في غازات الدم على المستوى النسيجي ووصول هذه التبدلات إلى المستقبلات الكيميائية في جذع الدماغ. ويؤدي هذا التأخير إلى حدوث ذروة تزايد تدريجي في فرط التهوية يتلوها تناقص تدريجي في التهوية حتى توقف التنفس ومن ثم إعادة تكرار الدورة.

# الفصل 22

# الآفات البيئية والمهنية

إن التعرض لمواد معينة يمكن تنفسها قد يؤدي إلى إحداث أذية رئوية. وتعتمد درجة الأذية على حجم الجزيئات وسمية المادة المستنشقة وجرعة وأمد التعرض. ويشير تعبير تغبر الرئة pneumoconiosis إلى مجموعة من الآفات الرئوية تنجم عن استنشاق أغبرة غير عضوية. كذلك يمكن لكل من الأبخرة السامة والغازات والمعادن الثقيلة أن تسبب أذية رئوية استنشاقية. ويمكن لاستنشاق الأغبرة العضوية أن يؤدي إلى إحداث ذات رئة بفرط الحساسية، والتي نوقشت بالتفصيل في الفصل 18.

## تغبر الرئة:

تنجم حالات تغبر الرئة الأربعة الأساسية عن استنشاق الأسبستوز، أو غبار الفحم، أو السيليكا، أو البريلليوم (راجع الجدول 18-1). ويعتبر الأسبستوز هو الأكثر أهمية بسبب تكرار التعرض وشدة الآفة. يرتبط الداء بشدة وأمد التعرض بالإضافة إلى نمط الليف. وتتراوح تظاهرات داء الأسبستوز من انصبابات جنبية سليمة وتسمك جنبة إلى تليف رئوي متزايد وزيادة خطورة حدوث سرطان الرئة والميزوتليوما. تزداد نسبة خطورة حدوث سرطان الرئة بحوالي 6 مرات لدى الأشخاص المعرضين بشكل كبير للأسبستوز وتزداد بحوالي 59 ضعف لدى المدخنين المعرضين بنفس الدرجة للأسبستوز. وتكون المدة الفاصلة بين التعرض للأسبستوز وتطور الخباثة طويلة، وتبلغ بين 20-40 سنة. كذلك فإن تليف الرئة المرتبط بالأسبستوز يتطور ببطء أيضاً ويستمر بالتطور حتى بعد توقف التعرض. لا يمكن بسهولة تنظيف ألياف الأسبستوز من الرئتين وتستمر بتحريض حدوث الالتهاب والتليف. وتظهر الألياف على الفحص النسيجي بشكل «أجسام الأسبستوز asbestos bodies». وتسمى أيضاً أجسام فيرينية ferruginous bodies بسبب تراكم الحديد والبروتين على سطحها مع الزمن.

ينجم داء السيليكا silicosis عن التعرض الشديد للسيليكا، وهو أقل شيوعاً لكنه يسبب استجابة التهابية شديدة وقد يؤدي إلى تليف كتلي شديد. وقد تكون المدة بين التعرض وظهور المرض قصيرة لدرجة 5سنوات مع التعرض الكثيف، أو قد تطول لتصل إلى 20 سنة. يمكن لداء السيليكا الحاد أن يتطور خلال شهور ويملك مظاهر سريرية لذات رئة إنتانية حادة. إلا أن التشريح المرضي يظهر جزيئات هشة وتراكم بروتينات سنخي. وتتضمن الموجودات الشعاعية المميزة وجود العقيدات المندمجة في الفص العلوي وتكلسات قشر البيضة في العقد السرية. يؤهب هذا الداء للإصابة بالإنتان بالمتفطرات mycobacteria.

ينجم داء تغبر الرئة لدى عمال مناجم الفحم coal workers pneumoconiosis عن الاستنشاق طويل الأمد والشديد لغبار الفحم. لا يؤدي غبار الفحم لوحده إلى إحداث التهاب هام أو شذوذات فيزيولوجية لدى معظم الأشخاص المتعرضين. ويعتبر التعرض المتزامن للسيليكا مسئولاً بشكل كبير عن حدوث تليف واضح. كما أن التعرض للرادون يزيد من احتمال حدوث سرطان الرئة. كذلك يؤدي تزامن تدخين السجائر إلى زيادة خطورة حدوث آفة عرضية. وعندما تكون صورة الصدر غير طبيعية، تظهر نمطاً عقيدياً شبكياً. وقد تم تصنيف تغبر الرئة على أساس عدد وتوزع وحجم ومظهر هذه العقيدات الدقيقة من قبل أخصائيين شعاعيين مدربين بشكل خاص يدعون B readers.

يحدث داء البيريلليوم berylliosis بشكل حاد ومزمن. يؤدي داء البيريلليوم الحاد إلى حدوث تفاعل التهابي شديد يشابه ذات الرئة الكيميائية. في حين أن النمط المزمن هو آفة حبيبومية تؤثر بشكل أساسي على الرئتين. وتكون التظاهرات السريرية للنمط المزمن مشابهة للساركوئيد. ويتم وضع التشخيص بالاعتماد على قصة التعرض والفحص النسيجي والتأكيد المخبري عن طريق اختبار تحول اللمفاويات، وهو متوافر في مراكز متخصصة.

## تلوث الهواء:

يزداد تركيز أوكسيدات الكبريت والأوزون وثاني أكسيد الآزوت في الغلاف الجوي، خاصة في المناطق الصناعية. وتتغير التأثيرات الرئوية لهذه الغازات بين بعضها، لكنها تتضمن تقبضاً قصبياً وتحريض حدوث الربو والتهاب القصبات والداء الرئوي الانسدادي المزمن. كما أن ارتفاع المستويات المألوفة لغاز الرادون زاد من القلق حيال إحداث السرطانات. إن عمال المناجم الذين يتعرضون لمستويات مرتفعة من الرادون يملكون نسبة خطورة أعلى لحدوث سرطان الرئة، إلا أنه من الصعب تأكيد وتمييز الأدلة على تأثير التعرض للهواء المألوف.

## الأبخرة والغازات الضارة بالصحة:

يمكن أن يؤدي استنشاق أبخرة وغازات معينة إلى حدوث اختناق asphyxia أو أذية خلوية أو استقلابية (الجدول 22-1). إن استنشاق غازات مركزة موجودة بشكل طبيعي في الغلاف الجوي (مثل ثاني أكسيد الكربون أو الآزوت أو الميتان) يؤدي إلى حدوث الاختناق بسبب توضعها بدل الأكسجين على الأسناخ. إلا أن هذه الغازات ليست سامة مباشرة. ويعتبر الانسمام بأول أكسيد الكربون CO سبباً شائعاً وكثيراً ما يهمل للأذية الإنشاقية ويؤدي إلى نقص أكسجة نسيجية عبر حلوله

الجدول 22-1: الأبخرة والغازات السمية

| الأذية | العنصر | التعرض المهني |
|---|---|---|
| الاختناق البسيط | ثاني أكسيد الكربون | عمال المناجم، عمال سبك المعادن |
| | الآزوت | عمال المناجم، عمال الغطس |
| | الميتان | عمال المناجم |
| نقص الأكسجة الخلوية/ نقل الأكسجين | أول أكسيد الكربون | عمال المناجم، الاحتباس في أماكن مغلقة |
| | | استنشاق الدخان |
| | السيانيد | عمال تكرير البترول |
| | سلفيد الهيدروجين | |
| أذية النسيج المباشرة | الأمونيا | عناصر التطهير والتنظيف |
| | الكلورين | المبيضات، أحواض السباحة |
| | ثاني أكسيد الآزوت | الزراعة، التطهير، الاحتباس في أماكن مغلقة |
| | الفوسجين | عمال لحام المعادن، إزالة الدهان |
| | الكودميوم، الزئبق | عمال لحام المعادن |

محل الأكسجين بشكل كامل على الخضاب الدموي. إن ميل الـ CO لمواضع ربط الأكسجين على الخضاب الدموي تبلغ أكثر من ميل الأكسجين بحوالي 250 ضعف. تعتبر العلاقة بين مستويات الـ CO والأعراض ضعيفة، لكن بشكل عام تحدث الأعراض لدى المرضى الذين تبلغ الزيادة في مستويات الـ CO لديهم أكثر من 30٪. ويمكن للمستويات الأخفض أن تسبب حدوث أعراض عصبية نفسية ونقص تروية قلبية لدى الأشخاص ذوي الآفة الشريانية الإكليلية. وتتراوح الأعراض العصبية النفسية من التعب أو التخليط الخفيف (والذي يترافق عادة مع الصداع والغثيان) إلى السبات المستمر والوفاة. وتعتبر النتائج العصبية طويلة الأمد شائعة ولا يمكن توقعها. يتم تشخيص الانسمام بالـ CO بالاعتماد على أرضية سريرية يتم دعمها بالمعلومات المخبرية. إن وجود قصة إصابة أعضاء آخرى من العائلة بنفس الأعراض، أو حدوث الأعراض في مركبات مغلقة، أو التعرض إلى سخانات الكيروسين أو التعرض لنيران الفحم، كل ذلك يجب أن يستدعي المزيد من التقييم. ويحتاج التقييم المخبري إلى قياس غازات الدم الشرياني مع قياس (و ليس حساب) إشباع الخضاب بالأكسجين. ويجب قياس مستوى الـ CO في الدم لدى المرضى الذين تكون قيمة إشباع الخضاب بالأكسجين (Sao2) المقاسة لديهم أقل من الـ Sao2 المحسوبة بالاعتماد على توتر الأكسجين الشرياني. ويجب الانتباه إلى أن ضحايا الانسمام بالـ CO قد يكون لديهم مستويات منخفضة جداً من الـ CO إذا انقضى لديهم وقت كاف منذ التعرض. بالإضافة إلى ذلك، يجب الحصول على قصة دقيقة وعميقة من أجل منع المزيد من التعرض. يعالج مرضى ارتفاع مستويات الـ CO بإعطاء الأكسجين الشهيقي 100٪. الأمر الذي ينقص نصف عمر زواله من حوالي 3 ساعات إلى ساعة ونصف. وهنالك الكثير من التغيير في معدل زوال الـ CO حسب الأشخاص. تؤدي المعالجة بالأكسجين مفرط الضغط إلى خفض نصف عمر الزوال إلى أقل من 30 دقيقة، إلا أن الدراسات حول الاستخدام السريري لهذه المعالجة ما تزال متضاربة.

إن استنشاق مواد كاوية مثل الأمونيا والكلورين وفلوريد الهيدروجين يسبب حدوث أعراض حادة لالتهاب العين والطريق الهوائي العلوي. ويؤدي كل من الألم والدماع والسيلان الأنفي وأعراض الطريق التنفسي العلوي إلى جعل الشخص يتجنب البيئة، مما يمنع المزيد من التعرض والأذية. ولا تكون أذية الطريق الهوائي السفلي شديدة ما لم يكن التعرض شديداً أو كانت الضحية محجوزة. وقد تحدث آفة ارتكاسية في الطرق الهوائية وتستمر لعدة شهور.

يحدث استنشاق ثاني أكسيد الآزوت (والذي يعرف أيضاً بآفة العاملين في تعبئة علف الدواب silo filler disease) لدى المزارعين الذين يعملون في تعبئة علف الدواب حيث يؤدي تخمر الحبوب إلى إنتاج مقادير كبيرة من الغاز. ولا يحدث عادة عدم ارتياح فوري. تتظاهر الأعراض البدئية بالسعال والزلة، يتلوها وذمة رئوية إذا استمر التعرض. ويشفى معظم المرضى دون عقابيل. لكن قد يتطور لدى القليل منهم التهاب قصيبات ساد مع ذات رئة عضوية.

تشير حمى أبخرة المعادن metal fume fever إلى آفة شبيهة بالأنفلونزا تنجم عن استنشاق أوكسيدات المعادن الناجمة عن لحام المعادن. ولا توجد عقابيل طويلة الأمد. يمكن لاستنشاق البلاتينيوم والفورمالين والإيزوسيانات أن يحرض الربو. وقد تحدث ذات رئة حادة بعد الاستنشاق طويل الأمد لأبخرة الفضة والكادميوم.

## استنشاق الدخان:

هنالك عدة آليات للأذية الناجمة عن استنشاق الدخان. وتتركز الأذية الحرارية المباشرة عادة في الطرق الهوائية العلوية، لكن قد تحدث أذية في الطرق الهوائية السفلية إذا كان هنالك بخار كاف بسبب المحتوى الحراري العالي للماء. وقد تؤدي وذمة الحنجرة إلى حدوث انسداد ويجب تداركها من أجل تجنب الحاجة للتبيب الإسعافي على طريق هوائي صعب. يحدث غياب الأكسجين بسبب استهلاكه من قبل النار بالإضافة للأذية السامة خلوياً الناجمة عن غازات مثل الـ CO والسيانيد والمؤكسدات المنطلقة خلال الاحتراق. يؤدي الانسمام بالسيانيد إلى اضطراب سلسلة نقل الأكسجين بالجسيمات الخلوية cytochrome، مما يؤدي إلى منع الأكسجين من إنتاج الطاقة. تعتبر المعالجة بالأكسجين 100٪ وتيوسلفات الصوديوم فعالة وآمنة إذا تم إعطاؤها مبكراً. وتحتوي معظم المستشفيات على مجموعات خاصة لتدبير السيانيد مع تعليمات لطريقة الإعطاء. يؤدي احتراق البوليميرات الطبيعية والصنعية إلى إنتاج الألدهيدات مثل الفورم آلدهيد والأسيتالديهيد والأكرولين التي تسبب أذية تخريشية. ومن ضمن هذه المواد، يملك الأكرولين (الذي يتحرر أثناء احتراق الأكريليك والبوليميرات الصنعية) الفعالية الأقوى للتخريش.

تعتبر معالجة معظم المرضى الذين يتوقع إصابتهم باستنشاق الدخان بكمية ذات قيمة معالجة داعمة، مع الانتباه بشكل دقيق وكثيف للطريق الهوائي. ويجب أن تتضمن الإجراءات الروتينية لدى مثل هؤلاء المرضى كلاً من إعطاء الأكسجين 100٪ والمراقبة القلبية والهيموديناميكية وإجراء تنظير حنجرة مباشر مع اللجوء إلى التنبيب الباكر في حال وجود علامات لوذمة الحنجرة وتحليل غازات الدم الشرياني وقياس مستويات الـ CO والسيانيد. وتعتبر العناية الداعمة في متلازمة الكرب التنفسي عن البالغين الناجمة عن استنشاق الدخان هي نفسها بالنسبة للأسباب الأخرى لهذه المتلازمة. تعتبر الاختلاطات طويلة الأمد لدى المرضى الذين ينجون نادرة لكنها قد تتضمن تضيقات رغامية، التهاب قصيبات ساد، آفة مستمرة ارتكاسية في

الطرق الهوائية. ولا يوجد دليل على أن الستيروئيدات القشرية تحسن من النتائج، ولا ينصح باللجوء إليها.

## أذية المرتفعات العالية:

إن التسلق الفجائي الحاد لمرتفعات عالية يمكن أن يؤدي إلى حدوث متلازمة مرضى الجبال الحادة acute mountain sickness syndromc التي تتضمن وذمة رئوية ودماغية. يمكن أن يؤدي نقص الأكسجة في المرتفعات إلى زيادة النفوذية الوعائية ويؤدي إلى حدوث الوذمة. في الرئتين، يؤدي نقص الأكسجة السنخية إلى حدوث تقبض وعائي رئوي مع ارتفاع الضغوط الشريانية الرئوية، الأمر الذي يزيد من الحمل البعدي للبطين الأيمن. وقد تبين وجود شذوذ في نقل الصوديوم عبر الظهارة لدى أفراد ذوي خطورة عالية لحدوث الوذمة الرئوية بالمرتفعات العالية high-altitude pulmonary edema (HAPE). وقد تؤدي المعالجة بالسالميترول (الذي يعيد تنظيم نقل الصوديوم) إلى حماية مثل هؤلاء الأشخاص من حدوث الإصابة. وبعد حدوث الـ HAPE، تكون المعالجة بالنزول. وقد تفيد المعالجة بتعويض الأكسجين والستيروئيدات القشرية في الحالات الشديدة.

## الغرق وقرب الغرق:

يؤدي الغمر بالماء لفترة تتجاوز قدرة الشخص على حبس أنفاسه إلى استنشاق مقادير متنوعة من الماء. ويتطور لدى بعض الضحايا تشنج حنجري بعد استنشاق حجم صغير جداً، وقد تحدث أذية رئوية ناجمة عن الجهود التنفسية المبذولة أمام حنجرة مغلقة، الأمر الذي ينتج ضغوطاً داخل رئوية سلبية عالية مع وذمة رئوية سكونية hydrostatic. وفي حالات أخرى، يمكن استنشاق حجوم كبيرة من الماء. ويعتبر الاختلاف بين الغرق بالماء المالح وبالماء الحلو ضئيلاً. وتتضمن التأثيرات الأساسية توسع السورفاكتانت وحدوث أذية أعضاء بنقص الأكسجة. ويجب محاولة استعادة التهوية والدوران بأسرع وقت ممكن. وتعتبر محاولات تفريغ الرئتين من الماء غير مجدية ومضيعة لوقت ثمين. يؤدي المنعكس الضغطي لبطء القلب وتحويل الدم إلى الأعضاء الحيوية خلال فترة الغمر، بالإضافة إلى تناقص الاستقلاب المحدث بهبوط الحرارة، إلى زيادة معدلات البقيا حتى بعد جهود الإنعاش الطويلة الأمد. ويجب عدم إيقاف جهود الإنعاش حتى يصبح المريض ذا حرارة سوية.

الفصل 23

# أساسيات في طب العناية المشددة الرئوية

تشير وحدة العناية المشددة الطبية medical intensive care unit إلى وحدة متخصصة للمرضى الذين يعانون أو هم بحالة عالية الخطورة للوهط القلبي الوعائي أو التنفسي. وتتضمن الخدمات الخاصة في هذا المجال كلاً من المراقبة المستمرة أو غير الجارحة، والتنفس الآلي من أجل الدعم التنفسي، والدعم الهيموديناميكي بالأدوية الفعالة وعائياً وعضلية الانحياز. وبالرغم من كون الأطباء الذين يعتنون بالمرضى في هذه الوحدات يجب أن يكونوا خبيرين في تدبير الآفة الحرجة التي تؤثر على جميع الأعضاء والأجهزة، إلا أن هذا الفصل يركز على تشخيص ومعالجة الوهط التنفسي والدوراني، والتهوية الآلية، ومتلازمة قصور الأعضاء التنفسية المتعددة.

## الصدمة:

تشير الصدمة shock إلى فشل مستمر ومنتشر في كفاية التروية النسيجية يؤدي إلى أذية نسيجية ووفاة. كلاسيكياً يمكن تقسيم الصدمة إلى أربع تصنيفات سببية: (1) صدمة نقص الحجم hypovolemic، (2) صدمة قلبية المنشأ cardiogenic، (3) صدمة انسدادية obstructive، (4) صدمة توزع distributive. وتظهر المتغيرات الهيموديناميكية النموذجية لكل صنف في الجدول 32-1.

يعتبر هبوط الضغط وتسرع القلب صفات مميزة للصدمة لأي سبب كان باستثناء الصدمة قلبية المنشأ، التي يمكن أن تترافق مع بطء قلب. وبالاعتماد على درجة وأمد استمرار الصدمة، يمكن للمريض أن يظهر تراجعاً في الحالة العقلية وتناقص في النتاج القلبي. ومن الصعب غالباً تحديد سبب الصدمة فوراً. وفي بعض المرضى قد يكون هنالك أكثر من سبب واحد. يجب توجيه معالجة الصدمة نحو السبب المستبطن. إلا أن وجودها يشكل حالة إسعافية طبية تحتاج إلى تداخل فوري غالباً قبل أن يكون السبب واضحاً. وتتضمن المعالجة المبدئية لجميع حالات الصدمة من زيادة الحجم داخل الأوعية مع إعطاء مكثف للسوائل الوريدية. وإذا لم يؤدي توسيع الحجم إلى استعادة الضغط الدموي، يتم إعطاء الأدوية المقبضة وعائياً.

لقد أدى ابتكار قثطرة الشريان الرئوي باتجاه الجريان عبر الجلد من قبل سوان وغانز إلى تسهيل إجراء المراقبة المستمرة للضغط في الشريان الرئوي والأذينة اليمنى مع قياسات متكررة للنتاج القلبي. وقد استخدمت هذه القياسات على نطاق واسع في معالجة الصدمة منذ بدء هذه التقنية. وما يزال هنالك نقص في المعلومات حول النتائج المفيدة لها، ويتم حالياً إجراء دراسة كبيرة متعددة المراكز عشوائية استقرائية من أجل تحديد الفوائد. بالرغم من أن قثطرة سوان - غانز تستعمل بشكل واسع. إلا أن التفصيل في تقنية وضعها وتفسير المعلومات الواردة والتدبير يعتبر خارج نطاق البحث في هذا الفصل.

يمكن لصدمة نقص الحجم أن تكون مرتبطة بالتجفاف أو النزف. وعادة ما يكون المرضى باردين ورطبين بسبب التقبض الوعائي المحيطي الناتج عن نقص الحجم الدوراني. تكون أوعية الرقبة منبسطة. ويتناقص النتاج البولي. ويكون هنالك تقهقر في الحالة العقلية. لا تتبدل الحاجة الاستقلابية عادة، إلا أن استهلاك الأكسجين الأقصى يتناقص بسبب أن عدم كفاية النتاج القلبي والإرواء النسيجي يحدان من استهلاك الأكسجين.

في الصدمة قلبية المنشأ، تكون علامات قصور القلب الأيسر موجودة عادة ما لم يكن السبب هو احتشاء البطين الأيمن المعزول. تتمدد الأوردة الوداجية والمحيطية، ويكون الجلد بارداً ورطباً بسبب التقبض الوعائي المحيطي الناجم عن عدم كفاية النتاج القلبي. يزداد الحمل القبلي للبطين الأيسر بسبب تناقص الجزء المقذوف في البطين الأيسر. وغالباً ما يؤدي ارتفاع الضغط في البطين الأيسر إلى وذمة رئوية سكونية. ينخفض النتاج القلبي. ويتناقص استهلاك الأكسجين من العضلة القلبية، ويزداد الممال الشرياني الوريدي للمحتوى الأكسجيني بسبب أن بطء الجريان يؤدي إلى زيادة استخراج الأكسجين في المستوى النسيجي. يعتبر نقص التروية القلبية، مع أو بدون احتشاء، السبب الأكثر شيوعاً للصدمة قلبية المنشأ. وتتضمن الأسباب الأخرى كلاً من القصور الدسامي الحاد، والتهاب العضلة القلبية واعتلال العضلة القلبية وتكدم العضلة القلبية وبطء أو تسرع القلب المستمر.

تنجم الصدمة الانسدادية عن انسداد واضح وهام في الجريان الدموي ضمن الدورة القلبية الوعائية. وتتضمن الأمثلة كلاً من الصمة الرئوية الكتلية (كما هو الحال في «الصمة السرجية saddle» الكلاسيكية التي تتوضع على تفرع الشريان الرئوي الأيمن والأيسر) وفرط التوتر الرئوي الحاد المترافق مع استخدام دواء وريدي محظور. وفي كلتا هاتين الحالتين يكون هنالك انسداد للجريان الدموي من الجانب الأيمن للقلب إلى الأيسر. يؤدي السطام التاموري والتهاب التامور العاصر إلى ضعف في الامتلاء الانبساطي للبطين الأيمن. تسبب الريح الصدرية المتوترة والأورام داخل الصدر ضغطاً على الأوردة الكبيرة في الصدر وبالتالي تضعف من العود الوريدي، ويمكن لتسلخ الأبهر أن يؤدي إلى انسداد مخرج البطين الأيسر. تتضمن الموجودات الشائعة في جميع أسباب الصدمة الانسدادية كلاً من هبوط الضغط وتناقص النتاج القلبي وتناقص استهلاك الأكسجين من

الجدول 23-1: المتغيرات الهيموديناميكية في الأنماط الأربع للصدمة

| نمط الصدمة | الضغط الإسفيني الرئوي (PCWP) | المشعر القلبي (CI) | مشعر المقاومة الوعائية المحيطية (SVRI) |
|---|---|---|---|
| صدمة نقص الحجم | منخفض | منخفض | عالي |
| صدمة قلبية المنشأ | منخفض | منخفض | عالي |
| صدمة انسدادية خارج قلبية | طبيعي أو منخفض (عالي في السطام) | منخفض | عالي |
| صدمة توزع | طبيعي أو منخفض | عالي (نادراً منخفض) | منخفض |

العضلة القلبية. وزيادة الاختلاف الشرياني الوريدي الأكسجيني. وتعتمد الموجودات الأخرى على موضع الانسداد. إن انسداد مخرج البطين الأيسر يحاكي الصدمة قلبية المنشأ. في حين أن الانسداد أمام امتلاء البطين الأيمن أو انسداد مخرجه يحاكي قصور القلب الأيمن.

*تنجم صدمة التوزع* عن توسع وعائي جهازي مستمر لدرجة يصبح معها حتى القلب مفرط الحركية غير قادر على إنتاج نتاج قلبي كافٍ للحفاظ على الضغط الدموي. وتتضمن الأسباب كلاً من الخمج والتأق والأذية النخاعية والقصور الكظري. وبالمقارنة مع الأنماط الأخرى للصدمة. يؤدي التوسع الوعائي المحيطي إلى دفء أطراف وانخفاض في المقاومة الوعائية المحيطية وزيادة في نتاج القلب.

## القصور التنفسي الحاد:

تتجلى الوظيفتين الأساسيتين للتنفس في إضافة الأكسجين وإزالة ثاني أكسيد الكربون من الدم. ويعرّف القصور التنفسي الحاد بأنه هبوط مفاجئ نسبياً في إحدى أو كلتا الوظيفتين. وعندما تكون الحدثية الحادة ذات سعة كافية. قد يحدث القصور التنفسي الحاد مباشرة على رئتين طبيعيتين. أما إذا كان هنالك قصور تنفسي مزمن معاوض بسبب وجود آفة رئوية سابقة. يمكن عندها لأقل حدثية حادة أن تسبب قصوراً تنفسياً حاداً يتراكب فوق القصور التنفسي المزمن. يمكن تقسيم أسباب نقص الأكسجة إلى أربع أصناف: (1) عدم تطابق التهوية/الإرواء. (2) نقص تهوية سنخية. (3) تحويلة أيمن-أيسر. (4) تناقص تركيز الأكسجين الشهيقي (كما في المرتفعات العالية. أو في النيران حيث يتم استهلاك الأكسجين بسرعة).

يحدث ارتفاع توتر ثاني أكسيد الكربون الشرياني $Paco_2$ مع نقص التهوية السنخية. ويشاهد فرط الكربنة بشكل شائع لدى مرضى الآفة الرئوية الانسدادية المزمنة أو الضعف العصبي العضلي أو إصابة الجهاز العصبي المركزي. ولدى المرضى ذوي الرئتين الطبيعيتين. يؤدي نقص التهوية إلى حدوث نقص أكسجة عن طريق خفض التوتر الأكسجيني السنخي مع زيادة الـ $CO_2$ الذي يحل محل الأكسجين. يمكن معاكسة نقص الأكسجة بهذا السبب بسهولة عن طريق زيادة تركيز الأكسجين في هواء الشهيق في جميع الحالات مفرطة الشدة لنقص التهوية. وعند المريض الذي يتم إعطاؤه المعالجة الأكسجينية المعيضة. يعتبر القياس المباشر لتوتر الأكسجين الشرياني $Pao_2$ و$Paco_2$ وpH هو الطريقة الوحيدة لتحديد درجة القصور التنفسي. إن معظم مرضى قصور التهوية يكونون مصابين أيضاً بآفة رئوية مستبطنة هامة. مما يؤدي إلى حدوث نقص أكسجة بسبب عدم تطابق التهوية/الإرواء أيضاً.

## المعالجة بالأكسجين:

يتم علاج نقص الأكسجة بتعويض الأكسجين. ويعالج فرط الكربنة بواسطة الدعم المساعد أو المطلق للتهوية بانتظار إصلاح السبب المستبطن للقصور التنفسي. يعتبر نقص الأكسجة الشديد مهدداً مباشراً للحياة. وعندما يكون نقص الأكسجة ناجماً عن عدم تطابق التهوية/الإرواء. يمكن تصحيحه بسهولة عبر زيادة بسيطة نسبياً في محتوى هواء الشهيق من الأكسجين $Fio_2$. إلا أن نقص الأكسجة الناجم عن تحويلة تشريحية أو فيزيولوجية يعتبر معنداً على زيادة الـ$Fio_2$. ويحتاج نقص الأكسجة الذي لا يتم تصحيحه بشكل كافٍ عبر زيادة الـ$Fio_2$ إلى تهوية آلية. ويمكن للتهوية الآلية أن تعطي تراكيز أعلى من الأكسجين إلى الرئتين أكثر مما يمكن تحقيقه عبر الوسائل الغازية بشكل أقل كما تسمح باستخدام الضغط الإيجابي بنهاية الزفير positive end-expiratory pressure (PEEP، مشروح فيما بعد) الذي يحسن من تطابق التهوية/الإرواء. ولدى المرضى ذوي التنفس العفوي. يجب أن تتم زيادة الـ Fio2 بحذر عند وجود فرط الكربنة من أجل تجنب تثبيط التهوية ناقصة الأكسجة وزيادة التحويلة الفيزيولوجية. وكلاهما يؤدي إلى زيادة القصور التنفسي سوءاً. إن الهدف هو استخدام أقل قدر ممكن من الـ Fio2 الضروري للحفاظ على إشباع شرياني كافٍ بالأكسجين. وغالباً ما يحتاج مرضى فرط الكربنة إلى التهوية الآلية من أجل التأكيد على تأمين الحد الكافي من الأكسجة والتهوية. تعتبر أقنعة الأكسجين غير الجارحة فعالة لدى بعض المرضى الذين يكونون متعاونين ومنتبهين. إلا أن هؤلاء المرضى يحتاجون إلى مراقبة لصيقة لغازات الدم الشرياني بحيث يتم البدء بالتهوية الآلية عند ظهور أول علامة من علامات سوء الحالة السريرية. وعندما تبدأ التهوية الآلية. لا يكون الهدف هو الوصول بالـ Paco2 إلى الحد الطبيعي. بل الحفاظ على pH شرياني بين 7.32 و7.38. حيث أن التعديل الحاد والسريع لـ $Paco_2$ إلى المستوى الطبيعي لدى مرضى فرط الكربنة المزمن سوف يؤدي إلى حدوث قلاء مستمر ناجم عن المعاوضة الاستقلابية الكلوية لارتفاع $CO_2$. ويؤدي فرط التهوية الخفيف مع الوقت إلى حدوث ضياع كلوي للبيكربونات. الأمر الذي يؤدي إلى عرقلة الجهود المبذولة لفطم المرضى عن التهوية الآلية.

## التهوية الآلية:

تؤدي التهوية الآلية mechanical ventilation إلى إعطاء ضغط شهيقي إيجابي عبر أنبوب تنبيب رغامي أو خزع رغامي. وتسمح الأنماط الحديثة من المنفسات بالسيطرة على المتغيرات العديدة الخاصة

بالتهوية. يتم تقسيم الدورة التنفسية إلى طور شهيقي وطور زفيري. يشير تعبير الدورة الواجبة duty cycle إلى الزمن المطلوب لإتمام دورة تنفسية كاملة. خلال الشهيق. يتم تسليم الغاز المستنشق بمعدل جريان خاضع للسيطرة تحت ضغط إيجابي. ويمكن للآلة أن تكون ذات دورة حجمية من أجل تسليم حجم محدد أو ذات دورة ضغطية من أجل تسليم الحجم تحت ضغط محدد. في التهوية ذات الدورة الحجمية، يتم تحديد مدة الشهيق عن طريق تقسيم الحجم المدّي (الكلي) على معدل الجريان، مع السماح بتبديل قمة الضغط في الطريق الهوائي من نفس إلى نفس. وكلما كان أمد الشهيق أطول. كلما كان الزمن المتوافر لتحقيق الزفير المنفعل أقصر، الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى عدم السماح بإفراغ كامل للحجم المدي الكلي السابق. وتزداد حجوم الرئة عبر العديد من مرات التنفس، مما يؤدي إلى زيادة ضغط نهاية الزفير. وبالتالي يؤدي إلى فرط تمدد الرئتين (حالة سميت بالـ PEEP الذاتي). وتتضمن الاختلاطات المحتملة للتهوية ذات الدورة الحجمية كلاً من فرط تمدد الرئتين والرض الحجمي واحتباس الهواء air trapping. بالمقابل. في التهوية ذات الدورة الضغطية، يكون الضغط القمي محدوداً، إلا أن زمن الشهيق والحجم المدي الكلي يمكن أن يتغير بين نفس وآخر. إن السيئة الأعظم للتهوية ذات الدورة الضغطية هي عدم القدرة على ضمان الحصول على تهوية دقيقة قصوى. ويتم برمجة إنذارات المنفسة لتحديد الضغط الأقصى للطريق الهوائي والتهوية الدقيقة الصغرى من أجل تنبيه طاقم العناية المشددة قبل حدوث اختلاطات خطيرة.

بعد برمجة المتغيرات التي تؤثر على الدورة التنفسية من أجل تحقيق الهدف العلاجي، يمكن انتقاء نمط التهوية من أجل المزيد من تعزيز الفعالية التنفسية.

## أنماط الدورة الحجمية:

يقوم نظام السيطرة المساعد بتسليم عدد مضمون من مرات التنفس بالدقيقة على حجم مدي محدد. كما أن أي مرات تنفس عفوية يبدأها المريض أعلى من معدل معين سوف تؤدي إلى تحريض المنفسة لتأمين حجم مدي محدد. في حين يقوم نمط التنفس الإلزامي المتقطع المتزامن (SIMV) بتسليم عدد محدد من مرات التنفس بالدقيقة من أجل حجم مدي محدد يتزامن مع جهود المريض، إلا أن حجم أي تنفس يبدؤه المريض أعلى من معدل البرمجة يتحدد بجهد المريض.

يشير الـ PEEP إلى ضغط يتم المحافظة عليه عند نهاية الشهيق، بحيث يمنع انخماص الأسناخ التي يمكن بطريقة أخرى أن تنغلق. ومع الوقت، يمكن للأسناخ المنخمصة أن تعود لتساهم في التبادل الغازي. ويكون التأثير هنا هو تحسين عدم تطابق التهوية مع الإرواء وبالتالي تحسين الأكسجة. وعندما تصبح الرئتين أقل مطاوعة نتيجة للوذمة الرئوية السكونية أو متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين. تبرز الحاجة إلى زيادة مستويات الـ PEEP من أجل الحصول على نفس التأثير و طالما تتم برمجة الـ PEEP تحت مستوى 10سم ماء، يمكن للزيادة الناتجة في الضغط داخل الصدر أن تؤدي إلى إنقاص العود الوريدي والنتاج القلبي. كما أن المستويات العالية من الـ PEEP يمكن أن تؤدي أيضاً إلى زيادة حجم المنطقة I من الرئة، وبالتالي تزداد تهوية المسافة الميتة. وما عدا ذلك، تكون المستويات الأعلى مطلوبة غالباً من أجل الحفاظ على أكسجة كافية. يتميز المستوى المفصل للـ PEEP بكونه فردي بشكل كبير وقد يكون من الصعب تحديده.

يعتبر ضغط الطريق الهوائي الإيجابي المستمر مشابهاً للـ PEEP في مرضى التنفس العفوي. وكثيراً ما يتم استخدام هذا النمط من أجل تقييم قدرة المريض على الفطام عن التهوية الآلية. ويمكن تطبيق ضغط مستمر غير جارح في الطريق الهوائي عبر قناع وجهي، وأحياناً يمكن لهذه المقاربة أن تلغي الحاجة إلى إجراء التنبيب الرغامي.

## أنماط الدورة الضغطية:

يتم في التهوية المدعومة ضغطياً PSV تطبيق ضغط إيجابي خلال الشهيق أثناء مرات التنفس العفوي. ويمكن استخدامها لوحدها أو مدعومة بواسطة التنفس العفوي في نمط SIMV. أثناء شهيق المريض، تقوم المنفسة آلياً بتأمين معدل جريان شهيقي كافي للوصول إلى ضغط شهيقي محدد مسبقاً. وفي نمط الـ PSV يجب على المريض أن يبدأ مرات التنفس بما يتعارض مع التهوية المسيطر عليها ضغطياً، والتي يتم فيها برمجة معدل التسليم الذي تقدمه المنفسة.

# اختلاطات التنبيب الرغامي والتهوية الآلية:

يعتبر الرض الضغطي Barotrauma اختلاطا مهما للتهوية الآلية. وعند المرضى المصابين بانسداد شديد في الطريق الهوائي، يمكن لاحتباس الهواء وفرط تمدد الرئة أن يؤديان إلى تمزق الأكياس السنخية، مما يسبب حدوث ريح صدرية يمكن أن تتطور بسرعة إلى ريح صدرية متوترة مع استمرار المنفسة بتسليم الهواء تحت ضغط إيجابي. ولدى المرضى ذوي الرئتين الصلبتين القاسيتين الذين يحتاجون إلى ضغوط عالية من أجل تأمين تهوية كافية، قد ينجم استرواح المنصف أو النفاخ الرئوي تحت الجلد أو الريح الصدرية عن قيام الهواء بالتسليخ على طول المستويات القصيبية السنخية. ويحتاج جميع مرضى التهوية الآلية الذين يصابون بريح صدرية إلى وضع أنبوب تفجير صدر.

تتوضع اختلاطات التنبيب الرغامي بشكل عام ضمن زمرتين: (1) الاختلاطات التي تحدث أثناء وضع أنبوب التنبيب و(2) الاختلاطات التي تنجم عن التنبيب طويل الأمد. وتتضمن الاختلاطات الحادثة أثناء وضع الأنبوب كلا من انقلاع الأسنان، أذية البلعوم، التنبيب داخل المري، الاستنشاق، تنبيب القصبة الرئيسية الجذعية اليمنى، وتشنج الحنجرة. كما أن التنبيب عبر الأنف يترافق بخطورة أذية القرينات والرعاف. بالمقابل تتضمن اختلاطات التنبيب طويل الأمد كلا من تقرحات الأنف والشفتين وتنخرها، سوء وظيفة الحنجرة، تضيق الرغامى، ويحدث التهاب الجيوب في التنبيب عبر الأنف. ويجب تقييم إجراء خزع رغامى لدى المرضى المزمع خضوعهم للتهوية الآلية لفترة تتجاوز 21 يوم.

تعتبر ذات الرئة المكتسبة في وحدة العناية المشددة (ذات رئة المشافي) اختلاطا شائعا للتنبيب الرغامي والتهوية الآلية طويلة الأمد. وهنالك اثنين من عوامل الخطورة يمكن تفاديها هنا وهي وضعية الاستلقاء وإزالة التنبيب مع إعادته. وعند المرضى الذين تسمح الحالة الهيمودوناميكية لديهم بذلك. يجب إبقاء رأس السرير مرتفعا بزاوية

30 درجة مع تأمين مراقبة لصيقة لتجنب انسحاب التنبيب غير المرغوب به. وتشكل العنقوديات المذهبة العضوية الممرضة الأكثر شيوعاً في إحداث ذات الرئة خلال التهوية الآلية في الأيام الأربعة الأولى للقبول في المشفى، لكن مع زيادة أمد الاستشفاء والتهوية الآلية، يتم استعمار الطريق الهوائي العلوي والسفلي بالعضويات سلبية الغرام، وتصبح هذه العضويات هي الأكثر شيوعاً في إحداث ذات رئة المشافي.

## متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية، الخمج، متلازمة قصور الأعضاء المتعددة، ومتلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين:

تشكل متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) مجموعة من العلامات السريرية والأعراض تنجم عن استجابة المضيف للمحرضات المختلفة. وعندما تنجم الـ SIRS عن الإنتان، تسمى هذه الحالة بخمج الدم. ويحتاج تشخيص الـ SIRS إلى اثنين على الأقل مما يلي: حرارة أعلى من 38 درجة مئوية أو أقل من 36 درجة مئوية، تسرع قلبي أكثر من 90 ضربة/د، تسرع تنفس أكثر من 20 ضربة /د أو Paco2 أقل من 32 ملمز، وتعداد للكريات البيض يتجاوز 12.000/مكل أو يقل عن 4.000/مكل. وقد تؤدي هذه الاستجابة الجهازية للالتهاب إلى قصور في أعضاء متعددة (عادة الرئة، الكبد، الكليتين، الجهاز القلبي الوعائي، الجهاز العصبي المركزي)، وتسمى هذه الحالة السريرية باسم متلازمة قصور الأعضاء المتعددة أو فشل الأجهزة والأعضاء المتعددة. وتزداد نسبة الوفيات لدى مرضى الـ SIRS مع ازدياد عدد الأعضاء المصابة بالقصور، حيث تتراوح من 30-40٪ عند إصابة عضوين بالقصور إلى أكثر من 90٪ عند إصابة خمسة أعضاء أو أكثر.

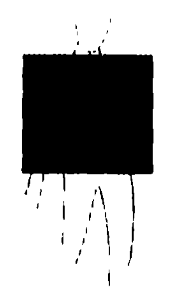
يحدث قصور الرئة بشكل متكرر وباكراً في الـ SIRS وتسمى هذه الحالة *بمتلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين*. وتتضمن المعايير المعتادة لتعريف هذه المتلازمة كلاً من نسبة Pao2 إلى FIO2 (وتسمى عادة نسبة P/F) تبلغ 200 أو أقل مع ارتشاحات رئوية ثنائية الجانب واضحة على صورة الصدر بغياب فرط الحمل الحجمي. وإذا تم وضع قثطرة في الشريان الرئوي، يجب أن يكون الضغط الإسفيني الشرياني الرئوي أقل أو يساوي 18 ملمز. لا توجد معالجة نوعية أثبتت فعاليتها في علاج متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين، وبالتالي تعتبر المعالجة داعمة. وتعتبر التهوية الآلية التي تستخدم حجوم مدية كلية منخفضة أقل من 6 مل/كغ لوزن الجم المثالي هي الصيغة الرئيسية للمعالجة الداعمة لدى هؤلاء المرضى. وبالإمكان تهوية الرئتين باستخدام بيرفلوروكربون سائل، والذي يمتلك سعة عالية جداً للانحلال وتوزيع الأكسجين بشكل متساوي في الرئتين المصابتين. وتخضع طريقة التهوية بالسائل الجزئي باستخدام هذه المركبات الكيميائية للتقييم حالياً كطريقة لمعالجة المرضى الذين لا تتم أكسجتهم بشكل كافٍ بالرغم من استخدام خطط التهوية المتوافرة المثالية. وقد تم استخدام طريقة الأكسجة بالغشاء خارج الجسم أو التهوية بالنفث بشكل ناجح لدى الرضع، لكنه لم تثبت فعاليتها لدى البالغين.

تشكل السيتوكينات وسائط التهابية داخلية الإنتاج يعتقد أنها هامة في الفيزيولوجية الإمراضية للـ SIRS. وتشير بعض الدراسات إلى أن التوازن بين طلائع السيتوكينات الالتهابية والسيتوكينات مضادة للالتهاب يعتبر هاماً في تحديد النتائج لدى مرضى SIRS. وتجرى دراسات وتجارب سريرية حالياً حول المعالجات الموجهة نحو حصر إنتاج أو تأثير السيتوكينات الالتهابية أو تعزيز إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهاب. قد يؤدي الـ SIRS إلى قصور أعضاء متقدم بسبب الخثارات المنتشرة في الدوران المجهري. ويؤدي استخدام البروتين C المفعّل إلى تحسين البقيا في حالة خمج الدم. إلا أن هذه المعالجة تؤدي إلى حدوث تأثير مضاد للتخثر جهازي، لذلك تعتبر مضادة استطباب لدى مرضى الخطورة العالية لحدوث النزف.

عادة ما يتميز مرضى SIRS أو متلازمة قصور الأعضاء المتعددة أو متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين أو خمج الدم بكونهم شديدي الإصابة وغالباً ما يحتاجون إلى معالجة داعمة طويلة الأمد ومتزايدة بالإضافة إلى المعالجة الفائقة الموجهة ضد الأسباب المستبطنة لقصور الأعضاء.

القسم ٧

# الأمراض الكلوية





7 الفصل 24

# عناصر البنية والوظيفة الكلوية

## عناصر البنية الكلوية:

### التشريح العياني:

تشكل الكليتان لدى الإنسان عضوين بشكل حبة الفاصولياء تتوضع في المسافة خلف البريتوان، وتوجد على جانبي العمود الفقري عند مستوى الفقرات الظهرية السفلية والقطنية العلوية. وتكون الكلية اليمنى عادة أخفض قليلاً من اليسرى بسبب توضع الكبد. تزن كل كلية لدى البالغ حوالي 120-170 غ وتقيس 12 × 6 × 3 سم. يبدي المقطع السهمي في الكلية منطقتين متميزتين (الشكل 24-1 أ). تسمى المنطقة الخارجية الشاحبة بالقشر cortex وتبلغ سماكتها حوالي 1سم. أما المنطقة الداخلية القاتمة فهي اللب medulla وتحتوي 6-15 (المعدل 8) بنية مخروطية تسمى الأهرامات pyramid . تتوضع قاعدة كل هرم عند الاتصال القشري اللبي، وتمتد القمة ضمن سرة الكلية بشكل حليمة.

يدعى القسم العلوي المتوسع من السبيل البولي بالحويضة renal pelvis. ولدى الإنسان، تمتد الحويضة للأعلى مشكلة ثلاث كؤيسات calyces رئيسية. يتفرع كل منها إلى ثمان كؤيسات فرعية أو أكثر. إن الكؤيس الفرعي الشبيه بالقمع يمتد نحو الهرم ويشمل كل حليمة، وبالتالي ينزح البول المتشكل في الوحدة الهرمية. وينزح البول من عدة كؤيسات فرعية ضمن كؤيس رئيسي ومن ثم ضمن الحويضة المؤدية إلى الحالب.

### التروية الدموية للكلية:

يتم تسليم الدم إلى كل كلية عبر شريان كلوي رئيسي يتفرع من الأبهر عند مستوى الفقرة القطنية الأولى (الشكل 24-1 ب). يدخل الشريان الكلوي إلى السرة الكلوية وينقسم عادة إلى فرعين شدفيين رئيسيين، والتي تتقسم فيما بعد إلى العديد من الشرينات الفصية التي تغذي المناطق العلوية والمتوسطة والسفلية للكلية. وتتفرع هذه الأوعية أكثر عند دخولها البرانشيم الكلوي وتنشأ شرينات داخل فصية تسير نحو القشر الكلوي على طول الحافة الجانبية للأهرامات اللبية. وعند الوصل القشري اللبي، تعطي هذه الشرايين الصغيرة فروعاً عمودية تستمر بشكل قوسي. وتسمى لذلك الشرايين المقوسة arcuate. تنشأ الشرايين داخل الفصيصية من الشرايين القوسية وتتفرع ضمن القشر. تتلقى الشعريات الكبية الدم عبر شرينات صادرة تنشأ من تلك الشرايين داخل الفصيصية الانتهائية. يغادر الشرين الصادر السرير الشعري الكبي ويشكل شبكة من الأوعية التي تحيط بالبنى الأنبوبية الشكل تسمى الأوعية المستقيمة vasa recta التي تمتد عميقاً ضمن اللب.

### تعصيب الكلية:

تعتبر الكليتان غنيتين بالجهاز العصبي الذاتي. تكون النهايات العصبية الودية موجودة في جميع شدفات الجهاز الوعائي الكلوي والأنابيب والجهاز جانب الكبي. يؤدي تحريض الأعصاب الودية الكلوية إلى تحرير الرينين من الخلايا جانب الكبية، وبالتالي يزيد إنتاج الأنجيوتانسين والألدوسترون.

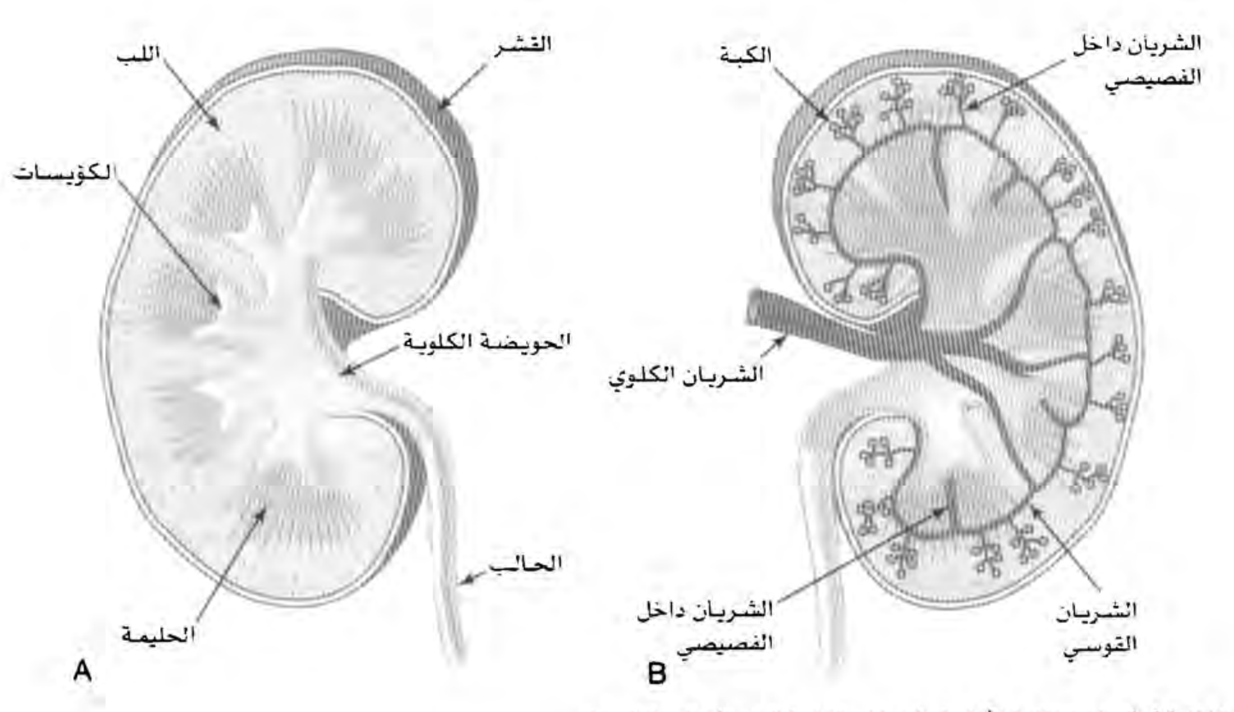
### النفرون:

تتألف الكلية نسيجياً من بنية أساسية ووحدة وظيفية تسمى النفرون nephron (الشكل 24-2). وتحتوي كل كلية بشرية على حوالي مليون نفرون. ويتألف كل نفرون من بنيتين أساسيتين هما العنصر الراشح الذي يتألف من شبكة شعرية مغلفة (الجسيم الكلوي corpuscle أو جسيم مالبيكي malpighian ) والأنبوب المتصل بها. يحتوي الأنبوب على عدة شدفات مميزة تشريحية ووظيفية. وتشمل الأنبوب القريب وعروة هانلة Henle (التي تتألف من القسم المستقيم للأنبوب القريب، والطرف النازل الرقيق، والطرف الصاعد السميك) والأنبوب البعيد والقسم الجامع. تنزح هذه الأقسام ضمن الجهاز القنيوي الناقل الذي يحتوي القناة القشرية الناقلة والشدفات اللبية الجامعة الداخلية والخارجية.

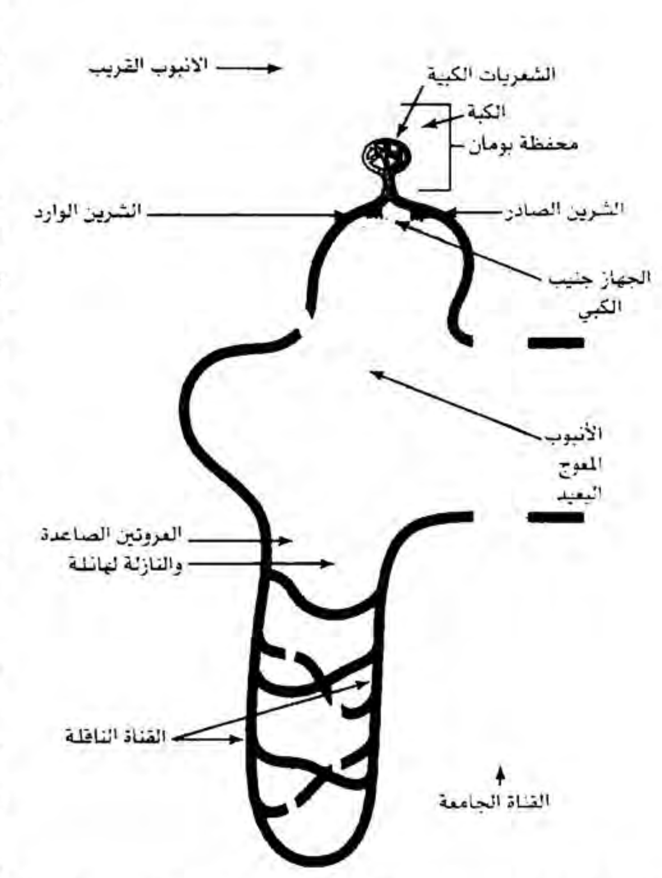
يتم تصنيف النفرونات بشكل رئيسي ضمن نمطين بالاعتماد على احتوائهم على عروة هانلة طويلة أو قصيرة. تنشأ النفرونات ذات عروة هانلة القصيرة من المناطق السطحية والقشرية المتوسطة، وتلتوي عرى هانلة ضمن اللب الخارجي. بالمقابل، تنشأ النفرونات ذات عروة هانلة الطويلة من المنطقة جانب اللبية (القشرية اللبية)، وتمتد عرى هانلة فيها ضمن اللب الداخلي.

### الجسيم الكلوي (الكبيب glomerulus):

يعتبر الكبيب (الشكل 24-3) شبكة فريدة من الشعريات تفصل بين الشرينات الصادرة والواردة مغلفة ضمن بنية ظهارية (محفظة بومان Bowman). تترتب الشعريات ضمن بنى فصيصية تسمى الخصلات الكبية وتبطن بطبقة رقيقة من الخلايا البطانية. يتألف لب الكبيب من خلايا ميزانشيمية مع مزيج ميزانشيمي محيط. تشمل المكونات الأخرى




**الشكل 24–1**: البنية الكلوية الأساسية. *A*: البنى الجامعة للبول. *B*: التروية الدموية.



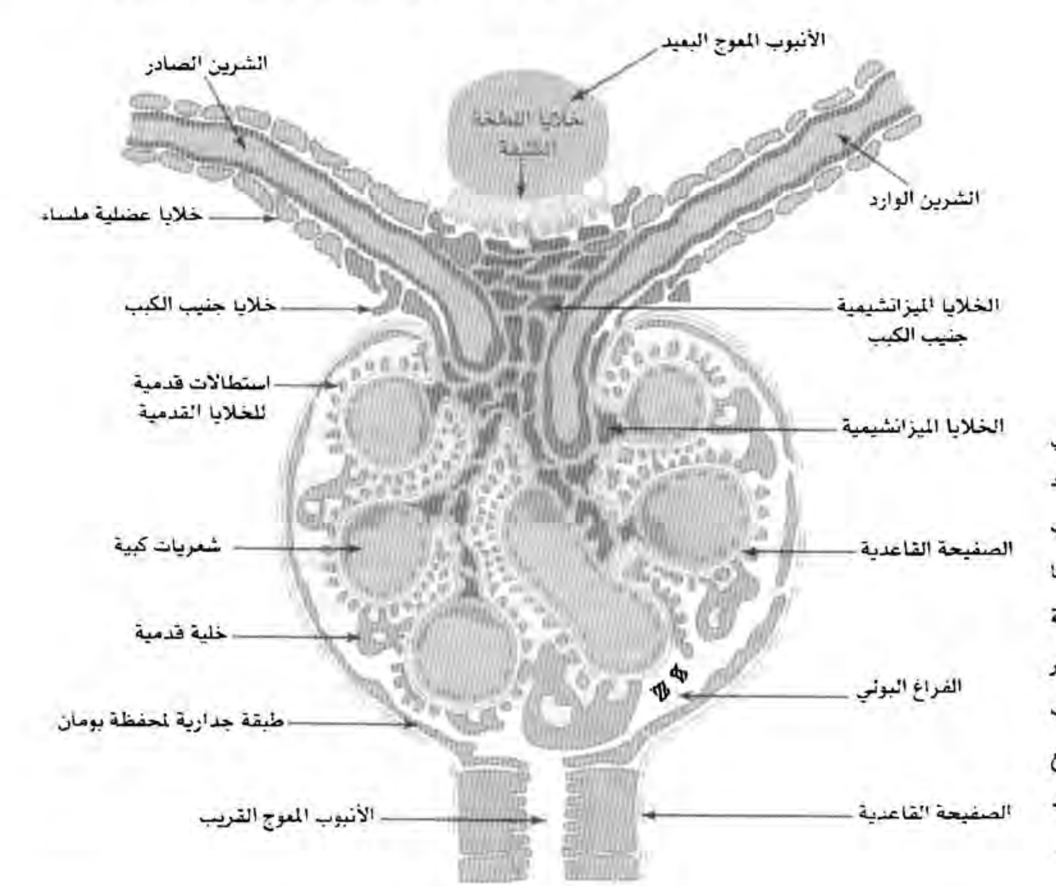

**الشكل 24–2**: النفرون، مع البنى الوعائية الأساسية. يتم تزويد الشعريات الكبيبة عبر الشرينات الصادرة وتنزح عبر الشرينات الواردة. ثم يسير الدم ضمن القناة المستقيمة ويعود إلى الدوران الوريدي.

للكبب كلاً من الغشاء القاعدي الكبيبي والخلايا الظهارية الحشوية والجدارية. إن الشرينات الواردة والصادرة تدخل وتغادر الكبيب عند القطب الوعائي. وتستمر محفظة بومان على الأنبوب القريب في القطب البولي.

**الخلايا البطانية:** توجد طبقة رقيقة من الخلايا البطانية المندمجة تبطن اللمعة الشعرية الكبية، وتشكل الخلايا البطانية خط الدفاع الأول الذي يمنع مرور محتويات الدم من اللمعة الشعرية إلى المسافة البولية. كما أن السطح البطاني يكون ذو شحنة سلبية ويساهم في الخواص الانتقائية للشحنة للحاجز الارتشاحي. تقوم الخلايا البطانية بتنظيم مقوية الحركية الوعائية عبر تحرير الإندوتلين والبروستاسيكلين وأوكسيد النتريك. كما أنها تلعب دوراً في الأذية الكبية المتواسطة مناعياً عبر تقديم الجزيئات الالتصاقية للكريات البيض.

**الغشاء القاعدي الكبيبي:** يشكل الغشاء القاعدي الكبي طبقة من الهلام المائي المؤلف من بروتينات سكرية حاوية على ألياف الكولاجين المنسوجة (النمط IV وV للكولاجين). يشكل هذا الغشاء الحاجز الرئيسي لفلترة البروتينات البلاسمية. وتتراوح ثخانته عند الإنسان بين 315-373 نانو متر. إن شذوذ تركيب النمط IV من الكولاجين (نتيجة لطفرة على مورثة الوحدة الفرعية ألفا-5 لـ IV على الصبغي X) يؤدي إلى حدوث متلازمة ألبورت.

تعتبر الخلايا الميزانشيمية والخلايا الظهارية الكبيبة هامة في الحفاظ على سلامة الغشاء القاعدي الكبيبي. يقوم الغشاء القاعدي بوظيفة حاجز فلترة بسبب حجم الثقوب والشحنة السلبية له. لذلك، ترشح الجزيئات المشحونة سلبياً بسهولة أقل من المشحونة إيجابياً، عندما يكون لها نفس الحجم الجزيئي. وبالرغم من أن أكبر الثقوب في




**الشكل 24-3**: منظر ترسيمي لكبيب كلوي والبنى المرافقة عند القطب الوعائي (القمة) والقطب البولي (الأسفل). تترافق الخلايا الميزانشيمية مع البطانة الشعرية والغشاء القاعدي الكبي. تظهر خلايا اللطخة الكثيفة للأنبوب البعيد مرتبطة بشكل صميمي مع الخلايا جنيب الكبية للشرين الوارد والخلايا الميزانشيمية خارج الكبية.

الغشاء تبلغ 80 أنفستروم قطراً. إلا أن الأليومين (الذي يبلغ قطره 60 أنفستروم) لا يرشح بسبب الشحنة السلبية على سطحه.

**الخلايا الظهارية**: تمتلك الخلايا الظهارية الحشوية (أو الخلايا القدمية podocytes) زوائد قدمية ممتدة تتوضع بتماس مباشر مع الصفيحة الخارجية للغشاء القاعدي. وتعرف الفجوة بين الزوائد القدمية المتجاورة باسم منحدر الفلترة filtration slit. تملك الخلايا القدمية شحنة سلبية على السطح بسبب وجود البروتينات اللعابية sialoprotein، وبالتالي تساهم في حاجز الفلترة. بالإضافة إلى ذلك، تلعب دوراً هاماً في تركيب الغشاء القاعدي الكبي والمحافظة عليه. تشكل الخلايا الظهارية الجدارية الجدار الخارجي لمحفظة بومان وتكون مستمرة مع الخلايا الظهارية الجدارية عند القطب الوعائي. لقد تم اتهام أذية وغياب الخلايا القدمية في إمراضية العديد من الآفات الكبية غير الالتهابية، مثل اعتلال الكلية السكري والتصلب البؤري focal sclerosis.

**الميزانشيم**: تتدلى الخصلات الكبية ضمن المسافة البولية في محفظة بومان على نواة تعرف باسم الميزانشيم. تغلف الخلايا الميزانشيمية بمزيج من المواد الليفية المتجانسة الحاوية على عديدات سكاريد مخاطية وبروتينات غلوكوزية. لا يوجد غشاء قاعدي بين البطانة الشعرية والخلايا الميزانشيمية (الشكل 24-3). يؤمن هذا الترتيب دخولاً سهلاً لمنتجات البلاسما، بالإضافة إلى السماح بالتفاعل مع الخلايا الالتهابية.

تملك الخلايا الميزانشيمية عناصر أكتين ميوزين ضمن هيولاها، والتي تكون مسئولة عن الخواص التقلصية المميزة لها. يؤدي تقلص الخلايا الميزانشيمية إلى تبديل مساحة السطح المخصص للرشح. مما قد يؤدي إلى نقص في معدل الرشح الكبي (GFR). بالإضافة إلى ذلك، يوجد العديد من المستقبلات لهرمونات مقبضة وعائية متعددة مثل الهرمون المضاد للإدرار ADH والأنجيوتانسين II. على سطح هذه الخلايا الميزانشيمية. وبالإضافة إلى تأثيراتها على الجريان الدموي الكلوي، تقوم هذه الهرمونات بتبديل GFR عبر تقلص الخلية الميزانشيمية. هنالك وظيفة أخرى هامة للخلايا الميزانشيمية هي إحداث وتبديل شكل المزيج خارج الخلوي، المؤلف من الكولاجين والبروتينات السكرية، والذي تؤمن دعماً بنيوياً للعرى الشعرية الكبية. حيث تقوم هذه الخلايا الميزانشيمية بإفراز المزيج خارج الخلوي استجابة لعوامل النمو مثل عامل النمو الشكلياني TGF وعامل النمو المشتق من الصفيحات PDGH. وتكون هذه العملية مسئولة عن تطور العديد من الآفات الكبية. كذلك تقوم الخلايا الميزانشيمية بتثبيط بعض خواص البلعمة.

## الأنبوب:

تقوم الكبب الكلوية القمعية الشكل بالرشح إلى داخل الأنابيب الكلوية. يبدأ الأنبوب القريب proximal عند القطب البولي للكبيب ويتألف من شدفتين. تكون الشدفة الأولى (وهي الأنبوب الملتف القريب) متوضعة ضمن القشر. أما الشدفة الثانية (وهي القسم المستقيم من الأنبوب القريب) فتتوضع ضمن التشعع اللبي وتدخل اللب لتسليم السائل إلى

عروة هانلة. يشكل الطرف الرقيق من عروة هانلة دبوس شعر يدور في اللب ويعود نحو القشر ليشكل الأنبوب البعيد. يتألف الأنبوب البعيد من شدفتين: الطرف السميك الصاعد لعروة هانلة والأنبوب الملتف البعيد. يقود الأنبوب البعيد إلى شدفة واصلة، والتي تحقق الاتصال بين الأنبوب البعيد والشدفة الجامعة. تتضمن الشدفة الجامعة القناة الجامعة القشرية والقناة الجامعة اللبية الخارجية والداخلية. وتنتهي بالأقنية الجامعة الحليمية، أو أقنية Bellini، التي تفرغ ضمن الحويضة الكلوية عند قمم الحليمات الكلوية.

**الجهاز جنيب الكبب:** إن الترتيب البنيوي للنفرون يسمح للأنبوب البعيد أن يقترب من القطب الوعائي للكبيب الأصلي. وهذه المنطقة المميزة من الأنبوب البعيد (والتي تسمى اللطخة الكثيفة macula densa) تحتوي خلايا أنبوبية بعيدة تكون أطول وأكثر عدداً من مثيلاتها في باقي أجزاء الأنبوب. يتألف الجزء الوعائي vascular component من القسم الإنتهائي للشرين الصادر والقسم البدئي للشرين الوارد. إن اللطخة الكثيفة والجزء الوعائي مع الخلايا الميزانشيمية خارج الكبية تخلق بنية مختصة تعرف باسم الجهاز جنيب الكبب juxtaglomerular apparatus. تعتبر هذه البنية موضع تشكيل الرينين وهي هامة في تنظيم وتنسيق عمل الكبب والأنبوب.

## عناصر الفيزيولوجية الكلوية:

تساهم الكلى في ثباتية وحركية سوائل الجسم عبر إطراح الزائد من الماء والمنحلات عبر البول. تحتاج الخطوة الأولى لتركيب البول في الكلية إنتاج الرشاحة الفائقة للبلاسما في الكبب. يسير هذا السائل (الذي يكون خالياً نسبياً من العناصر الخلوية والبروتينات) عبر الشدفات الأنبوبية المختلفة، التي تقوم بامتصاص المنحلات والماء.

### الجريان الدموي الكلوي:

تستقبل الكليتين حوالي خمس النتاج القلبي. مما يعطي معدل جريان دموي كلوي (RBF) يقارب 1200 مل/د. ومعدل جريان بلاسمي كلوي (RPF) يقارب 600 مل/د. إن التروية الدموية للكلية لا تتناسب مع استهلاكها للأكسجين. مثلاً، يملك اللب معدل استهلاك أوكسجيني عالي نسبياً بالمقارنة مع القشر، لكنه يتلقى فقط 15٪ من RBF. يتم تعديل RBF بتأثير عوامل ذاتية الإفراز وهرمونات عديدة جائلة في الدوران. مثل الترومبوكسانات والإندوتيلين والأنجيوتانسين.

### معدل الرشح الكبي:

يبلغ GFR لدى بالغ سليم حوالي 120 مل/د. ويشير الجزء المرتشح filtration fraction إلى النسبة المئوية من RPF الذي يتم رشحه، ويتم حسابه رياضياً بنسبة GFR إلى RPF. يبلغ معدل الجزء المرتشح الطبيعي 0.2 أو 20٪. إن الرشح الكبي هو النتيجة النهائية الصافية للضغط الصافي الموجه خارجياً والذي يحرك السائل عبر الجدار الشعري نصف النفوذ. وتقوم ممالات كلاً من الضغط السكوني والضغط الجرمي البروتيني بتوجيه هذا النقل للسائل عبر الجدار الشعري، والذي يعبر عنه بمعادلة ستارلينغ Starling التالية:

$$GFR = K_f(P - \Pi)$$

حيث أن GFR هو معدل نقل السائل بين الشعريات الكبية ومسافة بومان. $K_f$ هو نفوذية السرير الشعري الكبي، P هي الفرق في الضغط السكوني بين الشعريات الكبية ومسافة بومان. Π هي الفرق في الضغط الجرمي بين الشعريات الكبية ومسافة بومان.

إن القيمة الطبيعية GFR التي تبلغ 120 مل/د تترجم إلى رشح فائق كبي يبلغ 180 ل/يوم. وضمن هذه القيمة، يتم عود امتصاص 98٪ من السائل، مما يؤدي إلى نتاج بولي يومي يعادل 1.5-2 لتر. إن التبدلات في ضغط الإرواء الكلوي يمكن أن تؤثر بشكل واضح على الحجم الكلي للبول الناتج. لكن، كما سنلاحظ لاحقاً، توجد آليات تنظيمية في الكلية تمنع حدوث التبدلات الهامة في توازن السوائل والشوارد. تعمل هذه الآليات على مستوى الرشح الكبي وعود الامتصاص الأنبوبي. وتبقى هذه الآليات فعالة في كلية معزولة عن الاتصال مع أية عوامل تنظيمية أو أعصاب كلوية، مما يشير إلى أن هذه التلاؤمات تكون داخلية المنشأ في الكلية.

### التنظيم الذاتي لـ RPF وGFR:

يتم الحفاظ على RPF وGFR ضمن مستويات ثابتة خلال مجال واسع من الضغوط الشريانية بين 70-180 ملمز. في هذه الظاهرة، يكون GFR ثابتاً رغم وجود اضطرابات يمكن في حالة أخرى أن تؤدي إلى تبدل GFR، وتسمى هذه الظاهرة التنظيم الذاتي الكلوي renal autoregulation. وتكون الآليات التالية فعالة في تنظيم RPF وGFR:

1. الآلية عضلية الانحياز، وهي صفة موروثة للخلايا العضلية الملساء. تؤدي التبدلات في ضغط الإرواء الكلوي إلى تحرير متواسط بالضغط لعوامل فعالة وعائياً من البطانة الشريانية، وبالتالي تحافظ على ضغط إرواء كبي ثابت. بعبارة أخرى، يؤدي ارتفاع ضغط الإرواء الكبي إلى تمطط الخلايا العضلية الملساء في الشرينات الواردة، مما يؤدي إلى بدء تقبض الشرين الوارد ويمنع نقل ضغط الشعريات العالي إلى الشعريات الكبية. بالمقابل، يؤدي انخفاض الضغط الدموي الجهازي إلى توسع الشرين الوارد بتأثير آلية موضعية وتقبض الشرين الصادر نتيجة ارتفاع جهازي في مستويات الأنجيوتنسين II.
2. تلقيم راجع أنبوبي كبي، والذي يعتبر صفة أساسية في الكلية حيث أن التبدلات في تسليم الصوديوم إلى اللطخة الكثيفة تسيطر على مقوية الشرينات الواردة. إن الزيادة في الضغط الشرياني تؤدي إلى زيادة بدئية في GFR تؤدي بالتالي إلى زيادة تسليم كلور الصوديوم إلى اللطخة الكثيفة للأنبوب

البعيد. تتحسس اللطخة الكثيفة ذلك وترسل إشارة إلى الشرينات الواردة، مما يؤدي إلى تقبض وعائي. وتحدث استجابة معاكسة عندما ينخفض GFR.

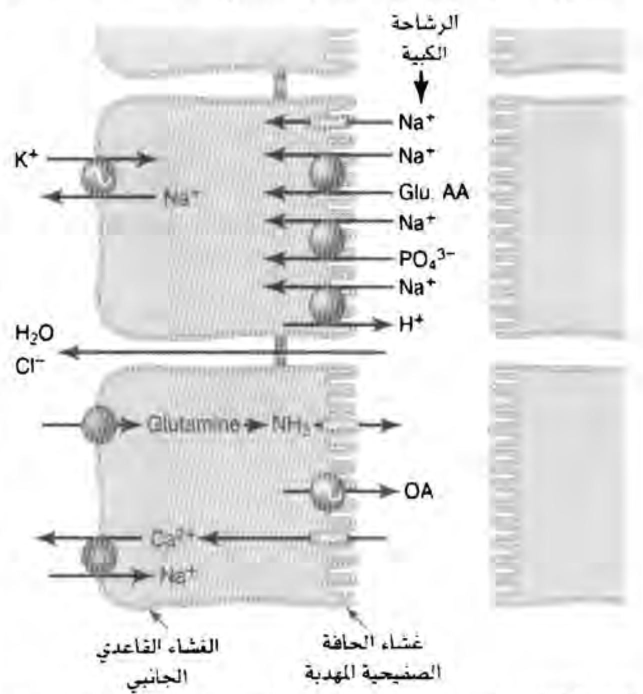
## التوازن الكبي الأنبوبي:

تعمل هذه الآلية على مستوى الأنابيب القريبة، حيث يبقى المعدل الجزئي لعود امتصاص الصوديوم ثابتاً رغم التبدلات في GFR. يتم تواسط هذا التوازن بالتبدلات في الحجم الدوراني المؤثر، وبتعابير تجريبية، يتضمن هذا التواسط تبديل للأقل وتبديل للأعلى في التوازن الكبي الأنبوبي بتعابير توسيع الحجم وتقليل الحجم، بالترتيب. تحدث هذه التبدلات بشكل مستقل عن التبدلات في GFR.

## الأنبوب القريب:

إن الوظيفة الأولية للأنبوب القريب proximal tubule هي عود الامتصاص متساوي الحلولية الحجمي للرشاحة الفائقة الكبية. يعتبر الصوديوم هو الشاردة الإيجابية الأكثر غزارة في الرشح الكبي، لذلك لا يعتبر من المستغرب أن معظم عمليات النقل في الأنبوب القريب تتضمن نقل الصوديوم (الشكل 24-4).

تتم الغالبية العظمى من عملية عود امتصاص الصوديوم في الأنبوب القريب عبر آليات النقل الفعال active transport. يقوم ناقل Na, K⁻-ATPase (عبر ضخ الصوديوم من الخلية الأنبوبية عبر الغشاء القاعدي الجانبي) بخلق ممال كهربائي كيماوي لحركة الصوديوم عبر




**الشكل 24-4:** عمليات النقل الرئيسية في خلايا الأنبوب القريب. يمكن أن يتم عود امتصاص الصوديوم لوحده، أو ينقل بالشاركة مع الحموض الأمينية (AA) أو الغلوكوز (Glu) أو مكونات غير مؤينة مثل الفوسفات ($PO_4^{-3}$)، أو بالنقل المتعاكس مع شوارد الهيدروجين. يعتبر النفرون القريب مسئولاً أيضاً عن عود امتصاص الكالسيوم وإفراز الحموض العضوية (OA) وتشكيل الأمونيا (التي تعتبر هامة لإفراز شوارد الهيدروجين في النفرون البعيد). يحدث امتصاص الماء والكلور بشكل رئيسي عبر طرق جانب خلوية.

الغشاء اللمعي. بشكل عام، يحدث نقل الصوديوم عبر الغشاء اللمعي بواسطة عمليات مشتركة تتضمن المنحلات الأخرى. هنالك آلية نقل متعاكس تشمل شوارد الهيدروجين ($H^-$) تؤدي إلى تعويض معظم البيكربونات الراشحة. يتم امتصاص الغلوكوز والحموض الأمينية بشكل مشترك مع الصوديوم، ويتم تعديل الفوسفات بالتالي في هذا القسم بآلية تجمع مع امتصاص الصوديوم الفعال. يتوازى عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب القريب أيضاً مع عود امتصاص الصوديوم، ويتم امتصاص الشوارد الأخرى في الأنبوب القريب بآليات غير مرتبطة بنقل الصوديوم، وأكثر من ذلك، معظم البوتاسيوم الراشح يعاد امتصاصه في هذا القسم.

في القسم المستقيم من الأنبوب القريب، يتم إفراز الحموض العضوية مثل حمض البول والأدوية مثل البنسيلين، كما يتم امتصاص معظم المدرات في هذا القسم من النفرون، وتعتبر هذه العملية هامة لكفاءة هذه المركبات لأن فعالية هذه الأدوية تتواسط عبر تأثير على آليات نقل المنحلات اللمعية، كما أن تركيب الأمونيا (والذي يعتبر خطوة هامة في إطراح الحمض الكلوي) يحدث أيضاً في الأنبوب القريب.

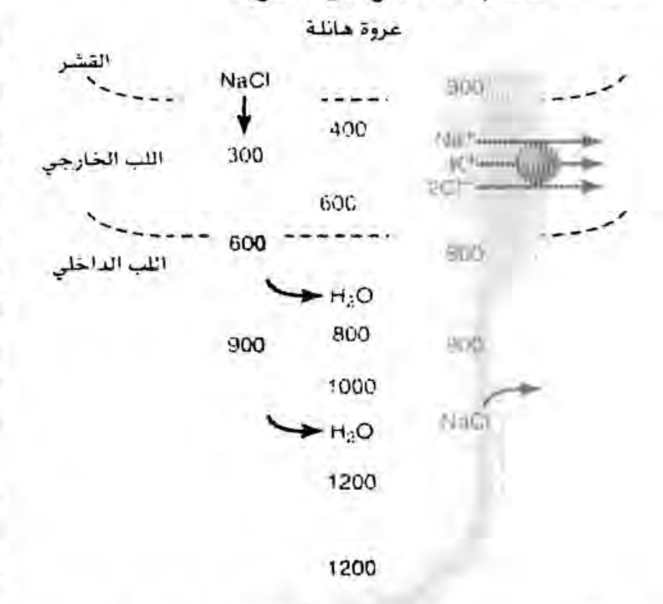
تؤدي إزالة المنحلات (خاصة أملاح الصوديوم) من الرشاحة الكبية إلى خلق ممال حلولي لحركة الماء من لمعة الأنبوب القريب إلى المسافة حول الأنبوب، وهذا الممال الحلولي البسيط يعتبر كافياً ليكون مسئولاً عن عود امتصاص الماء متساوي التوتر، لأن نفوذية الماء عالية نسبياً.

إن القوى الفيزيائية المحيطة بالأنبوب تحكم عود امتصاص المنحلات والماء في الأنابيب القريبة، على سبيل المثال، يؤدي وجود ارتفاع في الضغط السكوني الشعري حول الأنبوبي إلى ضعف عود امتصاص الماء والصوديوم من الأنبوب القريب، كما أن ارتفاع الضغط الجرمي الغرواني في الشعريات حول الأنبوبية يؤدي إلى تحسين امتصاص الماء والشوارد من الأنبوب القريب. إن المحدد الرئيسي للضغط الجرمي الشعري حول الأنبوبي هو القسم المرتشح، ويؤدي الضغط السكوني الشعري الكبي إلى تحديد الضغط السكوني في الشعريات حول الأنبوبية.

## عروة هانلة:

تبدأ عروة هانلة عند الاتصال القشري اللبي بشكل طرف نازل رقيق ومن ثم تجري دورة تشبه دبوس الشعر وتستمر بالطرف الصاعد الرقيق، وتصبح الطرف الصاعد السميك عند مستوى اللب الخارجي وتنتهي في اللطخة الكثيفة عند مستوى الكبيب من حيث بدأت. يملك كل قسم في عروة هانلة نفوذية مختلفة للماء وكلور الصوديوم، وبالتالي يتم عود امتصاص حوالي 15٪ من حجم الرشاحة الفائقة متساوية الحلولية كما يتم امتصاص حوالي 25٪ من كلور الصوديوم. يقوم تمايز الامتصاص على طول عروة هانلة بتحويل السائل متساوي الحلولية الداخل من الأنبوب القريب إلى سائل ممدد يتم تسليمه إلى الأنبوب البعيد (الشكل 24-5).

إن كلاً من الامتصاص المنفصل للماء في الطرف النازل الرقيق وللملح في الطرف الصاعد الرقيق للعروة يحدث كنتيجة للنفوذية الانتقائية لهذه الأقسام. يقوم الطرف الصاعد السميك بامتصاص كلور الصوديوم عبر عملية فعالة تعتمد على الطاقة، وبشكل نوعي، يشتمل النقل اللمعي على الناقل المتعاكس $Na^-/K^+/2\ Cl^-$ ، وحيث أن




**الشكل 24-5:** عروة هانلة مسئولة عن امتصاص إضافي للرشاحة الفائقة. يتم امتصاص الماء في الطرف النازل غير النفوذ للملح. إن السائل الخلالي اللبي الكثيف (الناجم عن نقل المنحلات في الطرف الصاعد غير النفوذ للماء) يؤدي إلى توجيه امتصاص الماء من الطرف النازل. كما أن السائل الخلالي مفرط الحلولية يؤمن قوة توجيهية لتكثيف البول في القناة الجامعة. تظهر الحلولية النسبية للسائل الأنبوبي والخلالي بشكل أرقام.

هذا القسم غير نفوذ للماء، يصبح السائل اللمعي الذي يغادر الطرف الصاعد السميك ناقص التوتر بالمقارنة مع البلاسما بعملية النقل الفعال للملح. وهي خطوة هامة وحيوية في تمديد البول. وتعتبر إضافة كلور الصوديوم إلى المسافة الخلالية اللبية هي الخطوة الأولى التي تسمح لعملية متعددة المراحل بأن تبني وتحافظ على فرط التوتر الخلالي الضروري لامتصاص الماء من الأطراف النازلة الرقيقة ومن الأقنية الجامعة أثناء منع الإدرار.

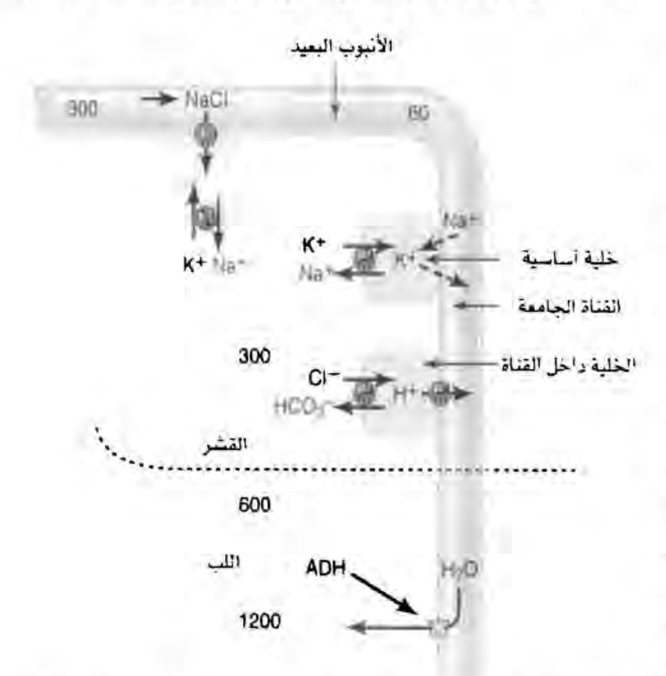
إن الترتيب بشكل دبوس الشعر والجريان بعكس التيار للعروة يقلل ما أمكن من العمل المطلوب للحفاظ على حلولية عند الحليمة تبلغ 1200 ميلي أوسمول/كغ ماء، بالمقارنة مع حلولية 300 ميلي أوسمول/كغ ماء عند القشر. كما أن هنالك تنظيم مشابه في القناة الجامعة يسمح لكلور الصوديوم الممتص من عروة هانلة والبولة الممتصة من القناة الجامعة الحليمية بأن يتم اقتناصهم من قبل المسافة الخلالية بتراكيز عالية. إن سلامة هذه العلاقات التشريحية ضرورية في قدرة الكلية على التكثيف.

هنالك جزء هام من عود امتصاص الكالسيوم يتم ضمن عروة هانلة. إن امتصاص الكالسيوم في القسم اللبي من الطرف الصاعد السميك لعروة هانلة يختلف حسب سعة الفولتاج اللمعي عبر الظهاري الإيجابي الذي يرافق امتصاص الكالسيوم الفعال ولا يتأثر بهرمون جارات الدرق (PTH). بالمقابل، يقوم PTH بتحريض معدل امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد السميك القشري دون تبديل امتصاص الصوديوم. يعتبر الطرف الصاعد السميك في عروة هانلة أيضاً موضعاً أساسياً لعود امتصاص المغنزيوم.

## النفرون البعيد:

إن الأنبوب الملتف البعيد هو قسم غير نفوذ للماء في النفرون يستمر بتمديد السائل اللمعي عبر امتصاص كلور الصوديوم الفعال. يحدث امتصاص الصوديوم في النفرون البعيد بشكل رئيسي عبر عملية نقل مجتمعة مع الكلور وحساسة للمدرات التيازيدية. تقوم القناة الجامعة القشرية بعود امتصاص الصوديوم بتأثير عملية حساسة للستيروئيدات القشرية المعدنية. في حالات استنزاف الحجم وإنتاج الألدوسترون الأعظمي، يمكن أن يتم طرح البول بشكل خالي تقريباً من الصوديوم. وبسبب أن المسافة الخلالية القشرية تبقى متساوية التوتر مع البلاسما، فإن امتصاص الملح من هذه الأقسام يؤثر في تمديد البول لكن ليس في تكثيفه.

يبدأ إفراز البوتاسيوم في الأنبوب الملتف البعيد ويستمر على طول الأقنية الجامعة. إن جميع البوتاسيوم المرتشح تقريباً يعاد امتصاصه في الأقسام القريبة من النفرون، وبالتالي فإن البوتاسيوم المطروح مع البول هو نتيجة لإفرازه من الأقسام البعيدة في النفرون. يحدث إفراز البوتاسيوم بانتشار هذه الشاردة الإيجابية داخل الخلوية عبر ممال التركيز وممال الشحنة الكهربائية إلى لمعة الأنبوب. وتعتبر الخلية الرئيسية principal cell في القناة الجامعة هي الموضع الأساسي لإفراز البوتاسيوم (الشكل 24-6). وتؤدي مضخة $Na^+$, $K^+$-ATPase القاعدية الجانبية إلى الحفاظ على ممال التركيز عبر المحافظة على تركيز عالي للبوتاسيوم داخل الخلايا. من ثم يتم إفراز البوتاسيوم إلى داخل اللمعة الأنبوبية حسب ممال التركيز عبر قنيات البوتاسيوم. ورغم أنه قد يتسرب قليل من البوتاسيوم عائداً عبر الغشاء القاعدي الجانبي، إلا أن هنالك عاملين يوجهان حركة البوتاسيوم إلى داخل السائل اللمعي.




**الشكل 24-6:** النفرون البعيد هو المسئول عن التعديل النهائي لمكونات البول. إن امتصاص المنحلات في الأقسام القشرية غير النفوذة للماء يؤدي إلى تمديد البول. تقوم الأقسام الجامعة القشرية بتأمين إفراز شوارد البوتاسيوم والهيدروجين. إن القناة الجامعة اللبية هي الموضع الأساسي لتكثيف البول حيث يتم امتصاص الماء عبر غشاء (يصبح نفوذاً بتأثير الهرمون المضاد للإدرار ADH) حسب ممال التركيز إلى داخل المسافة الخلالية مفرط التوتر.

الأول هو أن تركيز البوتاسيوم في السائل اللمعي يكون منخفضاً. وبالتالي يؤدي تعزيز جريان السائل في الأنبوب البعيد إلى الحفاظ على تراكيز منخفضة للبوتاسيوم داخل اللمعة ويحرض إفراز البوتاسيوم. الثاني هو أن الخلايا الرئيسية تملك أيضاً قناة للصوديوم على الجانب القمي لها. مما يؤدي إلى عود امتصاص الصوديوم من اللمعة الأنبوبية. يؤدي ذلك إلى جهد كهربائي سالب في لمعة الأنبوب يوجه حركة البوتاسيوم من الخلية إلى اللمعة الأنبوبية. يقوم الألدوسترون بتحريض إفراز البوتاسيوم عبر تعزيز فعالية الناقل $Na^{+}$، $K^{+}$-ATPase القاعدي الجانبي وزيادة نفوذية غشاء الخلية اللمعي للصوديوم.

يؤدي إفراز البروتون في النفرون البعيد إلى السماح بامتصاص أية بيكاربونات موجودة في هذه الأقسام، وبالتالي يكمل تعديل البيكربونات المرتشحة. لكن المساهم الرئيسي في استقرار حركية التوازن الحمضي القلوي في النفرون البعيد هو خلق بيكاربونات جديدة. ويتواسط ذلك إفراز البروتون ضمن السائل الأنبوبي عبر مضخة ATPase البروتون. يمكن أن يتم درئ الـ $H^{+}$ المفرز بالفوسفات أو يتم طرحه بشكل شوارد الأمونيا. تؤدي العملية الإفرازية في القناة الجامعة إلى خلق تركيز داخل اللمعة للـ $H^{+}$ الحر يفوق بحوالي 1000 مرة تركيزه في الدم. وتسمح العملية الإفرازية بخلق بيكاربونات ضمن الخلية، والتي تنتقل إلى الدم لتعويض البيكربونات المستهلكة خلال درئ الحموض غير المتطايرة. وتكون كمية البيكربونات الجديدة المضافة إلى سوائل الجسم مساوية لما يتم إنتاجه يومياً من الـ $H^{+}$ من البروتين الحلعامي وتكون تقريباً 1 ميلي مكافئ/كغ من وزن الجسم يومياً. إن نفس العوامل التي تحدد معدل إفراز البوتاسيوم في الأنبوب البعيد (والتي هي التسليم اللمعي للصوديوم ووجود الألدوسترون) هي نفسها التي تسمح بإفراز الـ $H^{+}$ في الأنبوب البعيد.

تعتبر الأقنية الجامعة (القشرية، اللبية، الحليمية) هي المواضع الأساسية لعمل ADH رئيسي للماء بغياب ADH. ويمكن لها (ضمن هذه الظروف) أن تسلّم السائل ناقص التوتر (50-100 ميلي أوسمول/كغ من الماء)، والذي يتم استلامه من الأنبوب الملتف البعيد دون تغيير إلى داخل البول. وعندما يكون ADH موجوداً، يمر الماء عبر جدار الخلية بسهولة. ويصبح توتر السائل اللمعي قريباً من السائل الخلالي في أي مستوى. وبالتالي فإن القدرة القصوى لتكثيف البول تعتمد على توفر ADH بالإضافة إلى درجة فرط التوتر اللبي الناجم عن امتصاص كلور الصوديوم في الطرف الصاعد السميك وقنص الملح والبولة. إن البروستاغلاندينات الكلوية الداخلية تضعف من عود امتصاص الماء في الأنبوب البعيد عبر عدة آليات. بما فيها حصر تأثير ADH في القناة الجامعة. وبالتالي، يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (التي تحصر البروستاغلاندينات) أن تضعف من إطراح الماء الحر كلوياً.

## وظائف الاستقرار الكلوي:

(الجدول 24 1)

### تنظيم توازن الماء والتوازن الحامضي القلوي وتوازن الشوارد:

إن الكلية مسئولة عن طرح الزائد من الماء والمنحلات التي يتم تناولها. وتكون معظم الشذوذات الأكثر شيوعاً في توازن السوائل والشوارد متعلقة بفيزيولوجية الصوديوم والبوتاسيوم والماء والتوازن الحامضي القلوي. وقد تمت مناقشة مساهمة الكلية في هذه الشذوذات بشكل مفصل في الفصل 26.

تلعب الكلية أيضاً دوراً هاماً في توازن الشوارد الأخرى. حيث أن عود امتصاص الكالسيوم من الرشاحة الفائقة الكبية يساعد في تنظيم توازن الكالسيوم في الجسم. إن مجموع الكالسيوم المرتشح (حوالي 60٪) يعاد امتصاصه في الأنبوب القريب، مع الصوديوم. ويمكن للعوامل التي تبدل من عود الامتصاص الجزئي في الأنبوب القريب أن تؤثر بشكل كبير على إطراح الكالسيوم. ويؤدي PTH (عبر تأثيره على الطرف الصاعد السميك القشري والأنبوب الملتف البعيد) إلى تعزيز عود امتصاص الكالسيوم.

في حالات نقص الكالسيوم، يزداد الـ PTH في المصل. ويصبح حفاظ الكلية على الكالسيوم المرتشح في حدوده القصوى. بالمقابل.

**الجدول 24-1: وظائف الثبات والاستقرار الكلوي**

| الوظيفة | الآلية | العناصر المتأثرة |
|---|---|---|
| إطراح الفضلات | الرشح الكبي | البولة، الكرياتينين |
| | الإفراز الأنبوبي | البولة، اللاكتات، الأدوية (مدرات) |
| | الاستقلاب الهدمي الأنبوبي | الهرمونات النخامية، الأنسولين |
| توازن الشوارد | امتصاص NaCl الأنبوبي | الحالة الحجمية، التوازن الحلولي |
| | إفراز $K^{+}$ الأنبوبي | تكثيف البوتاسيوم |
| | إفراز $H^{+}$ الأنبوبي | التوازن الحمضي القلوي |
| | امتصاص الماء الأنبوبي | التوازن الحلولي |
| | نقل Ca وPhos وMg الأنبوبي | حركيات Ca وPhos وMg |
| التنظيم الهرموني | إنتاج الإريتروبيوتين | كتلة كريات الدم الحمراء |
| | تفعيل الفيتامين د | حركيات الكالسيوم |
| تنظيم الضغط الدموي | تبديل إطراح الصوديوم | الحجم خارج الخلوي |
| | إنتاج الرينين | المقاومة الوعائية |
| حركيات الغلوكوز | تركيب الغلوكوز الجديد | مصدر الغلوكوز (المحافظة عليه) في الصيام طويل الأمد |

Ca = الكالسيوم، Mg = المغنزيوم، NaCl = كلور الصوديوم، Phos = الفوسفات

عندما يرتفع تركيز كالسيوم المصل، يتثبط PTH وينخفض امتصاص الكالسيوم من الأنابيب الكلوية. ولسوء الحظ، غالباً ما تؤدي أعراض فرط كلس الدم إلى استنزاف حجمي، مما يحرض الحفاظ على الصوديوم والكالسيوم من قبل النفرون. كذلك يؤدي فرط كلس الدم إلى انخفاض في GFR، مما يسبب تحدداً إضافياً في إطراح الكالسيوم كلوياً.

يتم امتصاص المغنزيوم في الأنبوب القريب بمعدل أقل من الصوديوم. وتحدث الغالبية العظمى من امتصاص المغنزيوم في عروة هانلة ويؤدي انخفاض الامتصاص الجزئي في الأنبوب القريب (الناجم عن تمدد السائل خارج الخلوي) وانخفاض امتصاص كلور الصوديوم في عروة هانلة (الناجم عن المدرات) إلى زيادة إطراح المغنزيوم. تعتبر خسارة المغنزيوم كلوياً سبباً شائعاً لنقص مغنزيوم الدم، وغالباً ما يكون فرط مغنزيوم الدم نتيجة لانخفاض شديد في GFR.

## إطراح الفضلات:

تعتبر الكلية مسئولة عن إطراح المنتجات الآزوتية التالية لاستقلاب البروتين الهدمي. ويتم ذلك بشكل رئيسي عبر الرشح في مستوى الكبب. وبسبب الحاجات السكونية التي تضطرنا للحفاظ على تراكيز منخفضة لهذه المركبات، لذلك يكون من الضروري تشكيل أحجام كبيرة من الرشاحة الفائقة لإطراح هذه الكمية المطلقة من المادة. ويكون معدل GFR اليومي الطبيعي الذي يبلغ 180 لتر كافياً لجعل مثل هذه الإطراح الكتلي ممكناً.

هنالك آلية أخرى لدخول المنحلات ضمن البول هي الإفراز الأنبوبي. يتم طرح الحموض العضوية (حمض البولات وحمض اللبن) بهذه الطريقة وكذلك القلويات العضوية (مثل الكرياتينين). وتعتبر العملية الإفرازية الطريقة الأساسية في طرح مواد مرتبطة بالبروتين. وهنالك عدد كبير من الأدوية (بما فيها الصادات والمدرات) يتم طرحها بهذه الطريقة.

تساهم الكلية في التدرك الاستقلابي لعدد من الهرمونات الببتيدية، بما فيها معظم الهرمونات النخامية والغلوكاكون والأنسولين، عبر الخلايا الأنبوبية. إن تناقص التدرك الهدمي للأنسولين كلوياً لدى مرضى الداء السكري مع القصور الكلوي يمكن أن يتظاهر بتطاول أمد تأثير الأنسولين الخارجي المنشأ، الأمر الذي يتظاهر بنوب نقص سكر الدم.

## تنظيم الضغط الدموي:

لقد افترض أن الكلية تلعب دوراً في حدوث ارتفاع الضغط الدموي. وفي بعض الأشكال المعينة من ارتفاع الضغط الأساسي. قد يكون العيب البدئي هو ضعف إطراح الصوديوم من الكليتين، مما يؤدي إلى تمدد الحجم داخل الوعائي. إن العوامل المدرة للصوديوم التي تتحرر استجابة لاحتباس الصوديوم تسبب تقبضاً وعائياً وتعزز ارتفاع ضغط الدم. كما يتم أيضاً تعديل ضغط الدم عبر تحرر الرينين، الذي يؤدي إلى إنتاج الأنجيوتنسين II.

## التنظيم الهرموني الكلوي:

تعتبر الكلية هي الموضع الأساسي لإنتاج *الإريتروبويتين erythropoietin*. وهو هرمون بروتيني سكري وزنه الجزيئي 39 ألف دالتون. يتم إنتاجه في القشر الكلوي، سواءً من قبل الخلايا الشعرية حول الأنبوبية أو مصورات الليف حول الأنبوبية. يؤدي هذا الهرمون إلى تحريض إنتاج كريات الدم الحمراء عبر تأثيره على نقي العظام. يزداد إنتاج هذا الهرمون في حالات انخفاض تسليم الأكسجين للنسج. وقد يحدث ذلك نتيجة لنقص أكسجين الدم المزمن chronic hypoxemia (كما يشاهد عند الأشخاص القاطنين في الأماكن العالية أو لدى مرضى مصابين بآفة رئوية) أو كنتيجة لانخفاض قدرة الدم على حمل الأكسجين (كما يشاهد لدى الأشخاص المصابين بفقر الدم).

تساهم الكلية في استقرار الكالسيوم ليس فقط عبر تنظيم إطراحهبشكل مباشر بل أيضاً عبر تأثيرها على إنتاج الهرمون. يحتاج الفيتامين D إلى عمليتي هدركسلة في الجسم ليصبح هرموناً فعالاً ينظم امتصاص الكالسيوم معوياً. بعد الهدركسلة في الكبد على الموضع 25 للجزيء، تقوم خلايا الأنبوب القريب في الكلية بإضافة جذر هيدروكسيل ثاني إلى الموضع 1 أو 24. يتم تنظيم وتحريض خطوة الهدركسلة هذه بتأثير PTH وانخفاض الفوسفات. وكما ذكر سابقاً، تقوم الخلايا جنيب الكبب بإنتاج وإفراز الرينين rennin. ويؤدي الرينين إلى تشكيل مقبض وعائي فعال هو الأنجيوتانسين II الذي يحرض إفراز الألدوسترون. يؤدي الألدوسترون إلى تحريض امتصاص الصوديوم كلوياً وإطراح البوتاسيوم والهيدروجين كلوياً.

## استقرار الغلوكوز:

تساهم الكلية في تنظيم الغلوكوز البلاسمي عبر قدرتها على تركيب الغلوكوز عن طريق تركيب الغلوكوز الجديد. وتستخدم الكلية اللاكتات والبيروفات والحموض الأمينية في تركيب غلوكوز جديد. وتصبح هذه الوظيفة هامة في حالات الصيام الطويل، والذي يصبح حوالي 40٪ من الغلوكوز فيها من مصدر كلوي. يؤدي غياب هذه الطريقة في تركيب غلوكوز جديد لدى مرضى مصابين بقصور كلوي شديد إلى المساهمة بنقص سكر الدم عند السكريين.

### آفاق مستقبلية

- تطبيق المجهر البصري (المجهر ثنائي الفوتون) على الخلايا الحية سوف يسمح بدراسة الحيوية الخلوية بطرق فيزيولوجية.
- يجب إيضاح دور الخلايا الجذعية في تطور الداء الكلوي بشكل أكبر.
- حاصرات مستقبلات الهرمون المضاد للإدرار ADH يمكن أن تستخدم في الاستعمال السريري في علاج متلازمة الإفراز غير الملائم لـ ADH وقصور القلب الاحتقاني.
- إن الأدوية المعدلة لأقنية الصوديوم الظهارية يمكن أن تتوافر لعلاج آفات مثل ارتفاع الضغط الشرياني ووذمة الرئة.
- يمكن استخدام تقنية الترتيب المجهري الوراثي لتمييز مورثات جديدة تتدخل في المرض الكلوي.

الفصل 25

# مقاربة مريض مصاب بآفة كلوية

## تقييم المريض المصاب بآفة كلوية:

### القصة والفحص السريري:

إن الغالبية العظمى من المرضى المصابين بآفة كلوية لا توجد لديهم أعراض أو قد يشتكون من بعض الشكايات غير النوعية مثل التعب أو التوعك أو القمه. وبسبب ذلك. ليس من النادر أن يراجعك للمرة الأولى مريض مصاب بآفة كلوية متقدمة. وتتضمن الأعراض الأكثر نوعية كلاً من ارتفاع الضغط والوذمة والبيلة الليلية وتعدد البيلات والبيلة المدماة والبول غامق اللون (البول بلون الكولا). ويعتبر وجود قصة داء سكري وارتفاع ضغط مع أمد وشكايات مرافقة أمراً هاماً. كما يجب تحري قصة وجود إنتانات متكررة في السبيل البولي أو حصياتكلوية أو قصة عائلية لآفة كلوية. يجب سؤال المريض عن آلام مفصلية، اندفاعات جلدية، حمى، نقص وزن. استخدام الأدوية (بما فيها الأدوية الموصوفة، والأدوية زائدة الاستعمال، والأدوية المحظورة، والأعشاب). كما أن مراجعة التقارير القديمة وتحديد الوظيفة الكلوية السابقة يعتبر أمراً هاماً.

قد يظهر الفحص السريري علامات آفة جهازية تكون مسئولة عن الآفة الكلوية لدى المريض. حيث أن الفحص الدقيق للشبكية يمكن أن يشير إلى الداء السكري، ارتفاع الضغط، التهاب الشغاف الجرثومي، الصمةالكولسترولية. بالإضافة إلى ذلك، يجب فحص الجلد بحثاً عن الوذمة والاندفاعات والفرفريات، وإجراء فحص مفصلي لتحديد وجود علامات التهاب مفصلي. كما أن الفحص المستقيمي عند الذكور وفحص الحوض عند النساء يعتبر أمراً حيوياً لنفي أية آفة قد تسبب انسداداً بولياً.

### اختبارات الوظيفة الكلوية:

يمكن إجراء تقييم تقريبي لمعدل الرشح الكبي GFR بسهولة عبر قياس تركيز الكرياتينين والبولة الآزوتية في المصل. يعتبر الكرياتينين مستقلباً من مستقلبات الكرياتين، وهو محتوى عضلي رئيسي. لدى شخص ما، يكون معدل الإنتاج اليومي للكرياتينين ثابتاً ويتحدد بكتلة العضلات الهيكلية. يتم طرح الكرياتينين بشكل كامل تقريباً عبر الرشح الكبي، ويستخدم تركيزه في المصل كمشعر للوظيفة الكلوية. ويبلغ المعدل الطبيعي لتركيز الكرياتينين المصلي حوالي 0.8-1.3 ملغ/دل عند الرجال و0.6-1.1 ملغ/دل عند النساء. وتكون قيمة الكرياتينين في المصل أقل عند النساء بسبب نقص الكتلة العضلية، مما يؤدي إلى معدل أقل لإنتاج الكرياتينين. لكن، قيمة ضمن هذا المعدل لا تشير بالضرورة لوظيفة كلوية طبيعية. على سبيل المثال، لدى المريض الذي يرتفع تركيز الكرياتينين لديه من 0.6 إلى 1.2 ملغ/دل. يحصل لديه نقص بمعدل 50٪ في GFR، رغم أن الكرياتينين ما يزال ضمن المجال الطبيعي. هنالك أدوية معينة (مثل السيميتيدين والتريميتوبريم والتريامتيرين والأميلوريد) يمكن أن تتدخل في إطراح الكرياتينين وتسبب ارتفاعاً كاذباً في قيمة كرياتينين المصل.

غالباً ما يتم استخدام تركيز البولة الآزوتية في الدم بشكل مشارك لتركيز الكرياتينين المصلي في قياس الوظيفة الكلوية. تشكل البولة المنتج النهائي الأساسي لاستقلاب البروتين، ويعكس إنتاجها الوارد الطعامي من البروتين بالإضافة لمعدل الاستقلاب الهدمي للبروتين. يتم طرح البولة بالرشح الكبي، لكن يعاد امتصاص كمية هامة منها ضمن الأنابيب، خاصة في حالات الشره للصوديوم (كما في نقص الحجم). بالتالي، يمكن أن يتغير مقدار البولة الآزوتية في الدم تبعاً لحجم السائل خارج الخلوي، في حين أن تركيز كرياتينين المصل يكون أقل اعتماداً على الحالة الحجمية. تبلغ نسبة البولة الآزوتية إلى تركيز الكرياتينين في المصل في الحالة الطبيعية حوالي 1/10. وتزداد هذه النسبة في عدد من الحالات السريرية (الجدول 25-1).

يعتبر تحديد تصفية الكرياتينين الداخلي المنشأ اختباراً ملائماً ويشكل قياساً منطقياً لـ GFR. وهنالك خطأين أساسيين يحدان من دقة وصحة تصفية الكرياتينين Ccr هما: زيادة إفراز الكرياتينين وجمع البول بشكل غير كامل. إن حوالي 10٪ من الكرياتينين ينطرح بعملية الإفراز الأنبوبي. لذلك يتجاوز مقدار تصفية الكرياتينين القيمة الحقيقية لـ GFR خاصة لدى مرضى أزوتيمية الدم azotemic. يتم حساب تصفية الكرياتينين كما يبدو في الجدول 25-2. إن الإطراح اليومي للكرياتينينفي البول يشكل مقداراً ثابتاً نسبياً ويتراوح بين 20-25 ملغ/كغ/يوم عند الرجال و15-20 ملغ/كغ/يوم عند النساء. وإذا انحرف إطراح الكرياتينين في بول 24 ساعة عن هذه القيم بشكل واضح، قد يكون جمع البول غير دقيق. وهنالك مقاربة أبسط هي معادلة Cockroft-Gault، والتي يستخدم كرياتينين المصل مع الجنس والعمر والوزن لتقدير GFR (الجدول 25-3). وتعتبر وسطي تصفية البولة والكرياتينين بديلاً لدى المرضى المصابين بقصور كلوي معتدل (كرياتينين المصل >2.5 ملغ/دل). حيث أن تصفية الكرياتينين تتجاوز قياس GFR، في حين أن تصفية البولة تكون أقل من GFR والنتائج بقياس أكثر موثوقية للوظيفة الكلوية.

**الجدول 25-1: العوامل المؤثرة على مستوى البولة الآزوتية في الدم بشكل مستقل عن الوظيفة الكلوية**

**زيادة غير متناسبة في البولة الآزوتية في الدم**
استنزاف الحجم (لا آزوتية الدم قبيل كلوية)
نزف هضمي
ستيروئيدات قشرية أو عوامل سامة للخلايا
حمية عالية البروتين
اعتلال بولي انسدادي
خمج
تدرك نسيجي في حالات الاستقلاب الهدمي
**تناقص غير متناسب في البولة الآزوتية في الدم**
حمية ناقصة البروتين
داء كبدي

**الجدول 25-2: حساب تصفية الكرياتينين**

V/Pcr × Ccr = Ucr
حيث: Ccr = تصفية الكرياتينين (مل/د)
Ucr = كرياتينين البول (ملغ/دل)
V = حجم البول (مل/د) (في بول 24 ساعة: يتم التقسيم على 1440)
Pcr = كرياتينين البلاسما (ملغ/دل)
المجال الطبيعي: 95 – 105 مل/د/ 1.75 م$^2$

**الجدول 25-3: معادلة Cockroft-Gault لحساب تصفية الكرياتينين**

$C_{cr}$ = (140- العمر بالسنوات) × (وزن الجسم الهزيل بالكغ) / $S_{cr}$ (ملغ/دل) × 72
بالنسبة للنساء، اضرب القيمة النهائية بـ 0.85

$S_{cr}$ = كرياتينين المصل

يتم تقييم الوظيفة الأنبوبية الكلوية عبر اختبارات تقيس قدرة الكلية على الحفاظ على توازن السوائل والشوارد بالإضافة إلى الاستقرار الحامضي القلوي. يمكن تقييم القدرة العظمى للكلية على التكثيف عبر اختبار الحرمان من الماء. حيث أنه لدى الشخص متعدد البيلات المشكوك بإصابته بضعف في القدرة على تكثيف البول. يؤدي إعطاء 5 وحدات من الفازوبريسين المائي لمرة واحدة إلى جعل حلولية البول تصل إلى حالة ثابتة تميّز المرضى المصابين ببيلة تفهة مركزية أو كلوية. حيث أن مرضى البيلة التفهة المركزية يتطور لديهم تضاعف في حلولية البول مع إعطاء الفازوبريسين المائي. بالمقابل، لدى الأشخاص المصابين ببيلة تفهة كلوية لا يستجيبون للزيادة الإضافية في تركيز البول.

يؤمن الإطراح الجزئي للمنحلات المختلفة في البول معلومات جيدة حول التعامل الأنبوبي مع أحد المنحلات نسبة لمعدل الرشح الكبي لها. إن الإطراح الجزئي fractional excretion للصوديوم (FeNa) هو الجزء من الصوديوم المرتشح عبر الكبب والذي يطرح في النهاية ضمن

**الجدول 25-4: حساب الإطراح الجزئي للصوديوم**

الإطراح الجزئي للصوديوم ($Fe_{Na}$) = الجزء من الصوديوم المرتشح من الكبب والذي يطرح في النهاية مع البول.
$Fe_{Na}$ = تصفية الصوديوم/ تصفية الكرياتينين
$(U_{cr}/P_{cr})P_{Na}/U_{Na} = VP_{cr} \div P_{Na}/U_{cr} \div U_{Na}V = Fe_{Na}$
حيث: $P_{Na}$ = صوديوم البلاسما (ميلي مكافئ/ل)
$P_{cr}$ = كرياتينين البلاسما (ملغ/دل)
$U_{Na}$ = صوديوم البول (ميلي مكافئ/ل)
$U_{cr}$ = كرياتينين البول (ملغ/دل)

البول (الجدول 25-4) و يعتبر تحديد $Fe_{Na}$ هو الاختبار الأكثر فائدة في التشخيص التفريقي للقصور الكلوي بشح البول الحاد. ويلاحظ أن الـ $Fe_{Na}$ يمكن حسابه على عينة نقطية بسبب أن تعابير الحجم في الصورة والمخرج (للكسر في المعادلة ) يلغي أحدها الآخر. إن قيمة للـ $Fe_{Na}$ أقل من 1٪ تشير إلى فشل قبل كلوي (كما في الاستنزاف الحجمي volume depletion). في حين أن قيمة أعلى من 1٪ تتوافق مع آفة تصيب البرانشيم الكلوي (مثل التنخر الأنبوبي الحاد acute tubular necrosis أو التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis). لكن الـ FeNa قد يكون أحياناً أقل من 1٪ لدى مرضى آفة كبية حادة أو قصور كلوي حاد محدث بالنظائر المشعة. ولدى المرضى المصابين بإقياءات مستمرة قد يترافق الاستنزاف الحجمي مع ارتفاع FeNa بسبب القلاء الاستقلابي الذي يؤدي إلى زيادة الصوديوم البولي. لكن تركيز الكلور البولي يكون منخفضاً ويعتبر مشعراً أفضل للاستنزاف الحجمي.

إن تحميض البول (جعله حامضاً) يعتبر وظيفة أنبوبية هامة يمكن تقييمها عبر قياس pH البول. في حالة وجود حماض جهازي (pH الدم الشرياني <7.3). يجب أن يكون pH البول أقل من 5.3. إن فشل تحميض البول بوجود حماض جهازي يشير إلى الحماض الأنبوبي الكلوي البعيد distal renal tubular acidosis).

يقوم الشخص الطبيعي عادة بإطراح أقل من 150 ملغ/يوم من البروتين. ويقوم الغشاء القاعدي الكبي بدور حاجز فعال ضد مرور البروتينات عالية الوزن الجزيئي (مثل الألبومين). وتملك الأنابيب الكلوية القدرة على عود امتصاص المقدار الضئيل من البروتين الذي يتم رشحه. قد تحدث البيلة البروتينية proteinuria الشاذة كظاهرة مؤقتة لدى أشخاص مصابين بآفات حموية أو قصور قلب احتقاني أو بعد جهد عنيف. كما أن البيلة البروتينية الانتصابية orthostatic تشكل حالة سليمة يتأكد تشخيصها بغياب البيلة البروتينية لدى جمع البول الليلي أثناء نوم المريض مستلقياً. في حين أن البيلة البروتينية المستمرة تشير دوماً (تقريباً) إلى آفة كلوية. ويفيد. في جميع العينات البولية المأخوذة لحساب البروتين. تحديد كرياتينين البول المرافق كطريقة لتقييم دقة جمع البول. غالباً ما يكون هنالك آفة كبية لدى الأشخاص الذين يطرحون أكثر من 3.5 غرام من البروتين. ما عدا بعض الاستثناءات النادرة. وقد نجد بروتين في البول أقل من 3.5 غ لدى مرضى مصابين بآفات كبية وأنبوبية. إن بيلة الألبومين الصغرى microalbuminuria لحوالي 30–300 ملغ/24 ساعة تترافق مع تطور آفة كلوية ومع نسبة أعلى من الوفيات والإمراضيات القلبية الوعائية

لدى مرضى الداء السكري وارتفاع الضغط. ويمكن استخدام نسبة الألبومين إلى الكرياتينين البولي في عينة نقطية من البول لتقييم مقدار بيلة الألبومين. حيث تشير نسبة تبلغ 30 ملغ/غ أو أكثر إلى وجود بيلة ألبومين صغرى (مجهرية). ويفضل أخذ عينة البول الصباحية الأولى لاختبار نسبة الألبومين/ الكرياتينين. ويفضل عادة إعادة الاختبار بغرض التأكيد في حالة كون الاختبار الأول غير طبيعي.

## فحص البول:

يعتبر فحص البول وسيلة بسيطة وغير جارحة وغير مكلفة لكشف آفة كلوية. ويجب فحص عينة بول بالإفاضة بعد التنظيف من أجل الاختبارات الكيماوية والمجهرية.

يتراوح لون البول الطبيعي بين عديم اللون والأصفر الغامق، وذلك حسب تركيز الصباغ البولي. وقد يكون اللون البولي غير الطبيعي علامة لآفة أو قد يشير إلى وجود إنتان أو تصبغ أو دواء أو تلون. وغالباً ما يؤدي وجود الخلايا الدموية الحمراء أو الغلوبين العضلي إلى إنتاج بول أحمر أو بلون الدخان. كما أن تغييم البول قد يحدث عندما يكون هنالك تركيز عالي من الكريات الدموية البيضاء (بيلة قيحية) أو عندما يؤدي الفوسفات غير المتبلور إلى إنتاج بول قلوي.

يتم إجراء تقييم كيماوي للبول باستخدام «قضيب عميق dipstick»، وهو شريط بلاستيكي ذو كواشف متعددة تقوم بكشف الـ pH والبروتين والخضاب، والغلوكوز والأجسام الكيتونية، وإستراز الكرية البيضاء، والنتريت في البول. وهذه القياسات تكون شبه كمية وتتدرج حسب التغيرات اللونية في شرائط الكواشف المختلفة. تعتبر طريقة القضيب العميق لكشف البروتين البولي حساسة للألبومين لكنها لا تكشف الغلوبولينات المناعية أو البروتينات الأنبوبية (البروتين المخاطي Tamm-Horsfall). ومن مساوئ طريقة القضيب العميق فشلها في كشف بروتينات بنس جونس. ويعتبر اختبار حمض السلفاساليسيليك اختباراً بديلاً يكشف جميع بروتينات البول بعملية الترسيب precipitation. إن البول المكثف جداً قد يظهر آثاراً لبروتين +1 (10-30 ملغ/مل) لدى شخص طبيعي. يعتبر وجود الدم في البول غير طبيعي ويشير عادة إلى وجود كريات دموية حمراء سليمة. إن الدم الذي يكشف بالقضيب العميق ولا يمكن عزوه إلى الكريات الدموية الحمراء في الرسابة البولة يكون ناجماً إما عن الخضاب أو الغلوبين العضلي. تكون إستراز الكريات البيض والنيتريت إيجابية عادة بوجود الإنتان. لكن سلبية الاختبار لا تستبعد وجود الإنتان.

يستخدم الفحص المجهري للرسابة البولية من أجل كشف العناصر الخلوية والأسطوانات والبلورات والعضويات المجهرية (الجدول 25-5). إن البيلة الدموية المجهرية microscopic hematuria يعرف بأنه وجود أكثر من كريتي دم حمراء بكل ساحة عالية الطاقة من عينة بولية مثفلة بغياب التلوث بدم الطمث. تميل الكريات الدموية الحمراء من مصدر كبي إلى أن تكون متغيرة الشكل، في حين أن الكريات من مصدر غير كبي تكون ذات حجم ومظهر موحد. كما أن وجود أسطوانات الكريات الحمراء يؤكد المنشأ الكلوي للبيلة الدموية. تعرف البيلة القيحية pyuriaبأنها وجود أكثر من أربع كريات بيض بكل ساحة عالية الطاقة. إن وجود البيلة القيحية يدعم تشخيص الالتهاب أو إنتان السبيل البولي. تشير البيلة القيحية العقيمة (زرع سلبي مع وجود بيلة قيحية) إلى تشخيص التهاب الموثة prostatitis أو التهاب الإحليل urethritis المزمن، أو التدرن الكلوي، أو الحصيات الكلوية، أو التنخر الحليمي.

**الجدول 25-5: الفحص المجهري للبول**

| الموجودات | المرافقات |
|---|---|
| **الأسطوانات:** | |
| كرية دموية حمراء | التهاب كبب وكلية، التهاب وعائي |
| كرية دموية بيضاء | التهاب كلية خلالي، التهاب حويضة وكلية |
| خلية ظهارية | تنخر أنبوبي حاد، التهاب كلية خلالي، التهاب كبب وكلية |
| حبيبية | آفة برانشيمية كلوية (غير نوعية) |
| شمعية، واسعة | قصور كلوي متقدم |
| هيالينية | موجودة طبيعية في البول المكثف |
| شحمية | بيلة بروتينية ثقيلة |
| **خلايا** | |
| كريات دموية حمراء | إنتان سبيل بولي، التهاب سبيل بولي |
| كريات دموية بيضاء | إنتان سبيل بولي، التهاب سبيل بولي |
| محبة للحمض | التهاب كلية خلالي حاد، داء عصيدي صمي |
| (شائكة) خلايا ظهارية | تلوث |
| **بلورات:** | |
| حمض البول | بول حمضي، اعتلال كلية حمضي حاد، فرط حمض البول في البول |
| فوسفات الكالسيوم | بول قلوي |
| أوكسالات الكالسيوم | بول حمضي، فرط أوكسالات البول التسمم بإيتلين الغليكول |
| السيستين | بيلة السيستين |
| الكبريت | صادات حاوية على الكبريت |

كما أن توثيق وجود بيلة إيوزينية عبر استخدام تلوين رايت أو هانسل يشير إلى تشخيص التهاب الكلية الخلالي. تكون الخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية كبيرة مع نويات مسيطرة، وتشاهد غالباً في التنخر الأنبوبي الحاد، التهاب كبب وكلية glomerulonephritis، التهاب حويضة وكلية pyelonephritis. يمكن أن تكون الخلايا الظهارية في الرسابة البولية مشتقة من أي موضع على طول السبيل البولي من الحويضة الكلوية وحتى الإحليل. وتكون الخلايا الأنبوبية الكلوية حاوية على شحوم ممتصة تسمى أجسام بيضوية دسمة oval fat bodies. وتلاحظ عادة قطيرات دسمة حرة في البول بشكل مرافق للبيلة البروتينية الثقيلة.

تشكل الأسطوانات البولية casts بنى اسطوانية تشتق من الترسيب داخل الأنبوبي لبروتينات Tamm-Horsfall. ويشكل وجود الكريات الدموية الحمراء أو البيضاء في الأسطوانات دليلاً افتراضياً على الداء الكلوي البرانشيمي الالتهابي. وغالباً ما تكون اسطوانات الكريات الدموية الحمراء إشارة لوجود آفة كبية ارتشاحية، لكنها أيضاً يمكن أن تشاهد لدى مرضى التهاب الكلية الخلالي الحاد. كما يساعد وجود أسطوانات خلوية أنبوبية كلوية (غالباً ما تكون أسطوانات حبيبية خشنة بنية داكنة) لدى مريض مصاب بقصور كلوي حاد في وضع تشخيص التنخر الأنبوبي الحاد. إن وجود أسطوانات الكريات البيض لدى مريض مصاب بإنتان جهاز بولي يشير إلى تشخيص التهاب حويضة وكلية أكثر من إنتان سبيل بولي سفلي. كذلك قد تشاهد أسطوانات الكريات البيض في التهاب الكلية الخلالي و(بشكل أقل شيوعاً) التهاب الحويضة والكلية.

في غياب أية أعراض نوعية، تعتبر بلورات crystals أوكسالات الكالسيوم (بشكل غشائي) وبلورات حمض البول (شبيه معينية الشكل) التي تشاهد غالباً في البول الحامضي ذات أهمية سريرية قليلة. في حين أن وجود بلورات السيستين(بشكل حلقة البنزين) في البول يشير إلى آفة نادرة هي بيلة السيستين. وقد تظهر أحياناً بلورات الفوسفات الثلاثية (بشكل «غطاء التابوت») في البول القلوي. يعتبر وجود الجراثيم في عينة بولية غير معزولة هاماً ويشكل دليلاً افتراضياً لإنتان بولي. إن وجود التريكوموناس يحتاج إلى معالجة المريض وشريكه الجنسي.

## المتلازمات الكلوية الرئيسية:

قد يتظاهر مريض الداء الكلوي ببيلة مدماة، أو بيلة بروتينية، أو بيلة ليلية، أو تعدد بيلات، أو وذمة. لكن، غالباً، ما تكون الأعراض غير نوعية. وليس من النادر أن يراجع مريض لأول مرة بإصابة متوسطة أو شديدة من القصور الكلوي الموجود سابقاً. وبالرغم من أن تقسيم التظاهرات السريرية ضمن متلازمات سريرية منفصلة يعتبر اعتباطياً ويتجاوز الموجود، إلا أن تصنيف امتداد الآفة الكلوية ضمن مواضيع شائعة يقدم خدمة مفيدة، خاصة في تحديد حدثيات إمراضية سريرية نوعية (الجدول 25-6).

تشكل *المتلازمة الكلوية الحادة acute nephritic sy*، متلازمة سريرية تتميز ببدء مفاجئ نسبياً لقصور كلوي يترافق مع بيلة مدماة تكون ذات منشأ كلوي. إن وجود أسطوانات الكريات الدموية الحمراء والكريات الحمر ذو الأشكال الشاذة في الرسابة البولية، بالإضافة إلى درجات هامة من البيلة البروتينية، يشير بقوة إلى المنشأ الكلوي للبيلة المدماة ويكون الشره للصوديوم في المتلازمة الكلوية الحادة أعلى بشكل واضح مما يتوقع من GFR المنخفض. عادة ما يكون ألبومين البلاسما طبيعياً. وبالتالي يبقى قسم هام من الصوديوم المحتجز موجوداً داخل الأوعية وقد يفسر وجود ارتفاع الضغط، وتمدد حجم البلاسما، وفرط الحمل الدوراني، وبالتالي قصور القلب الاحتقاني.

بالرغم من أن التهاب الكبب والكلية الحاد بعد العقديات يشكل النموذج الأصلي للمتلازمة الكلوية الحادة، إلا أن الإنتانات يمكن أن تسبب هذه المتلازمة أيضاً. وقد تكون هذه المتلازمة ناجمة عن آفات كبية بدئية (مثل التهاب الكبب والكلية الميزانشيمي التكاثري mesangioproliferative . الآفات متعددة الأجهزة مثل الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus وفرفرية هينوخ شونلاين وداء الغلوبولين الدموي القري المختلط mixed cryoglobulinemia.

تتميز المتلازمة النفروزية nephritic sy، بزيادة النفوذية الكبية. وتتظاهر ببيلة بروتينية تتجاوز 3.5 غ/يوم/ 1.73 م2 من مساحة سطح الجسم. ويوجد هنالك ميل متغير نحو حدوث الوذمة ونقص ألبومين الدم وفرط شحوم الدم.

يعتبر تحليل البول خطوة هامة في تصنيف وبالتالي تحديد نمط الإصابة الكبية. وبالاعتماد على فحص البول، يمكن أن يتم تصنيف مريض مصاب ببيلة بروتينية ثقيلة ضمن الشكل النفروزي أو الكلوي. إن الأشخاص المصابين بالنمط النفروزي يتظاهرون، بالإضافة إلى البيلة البروتينية، أحياناً بأجسام بيضوية شحمية وأسطوانات خشنة حبيبية، وأحياناً عناصر خلوية، لكن عوز الرسابة 'الفعال' يكون مميزاً. يتضمن التشخيص التفريقي آفات كبية مثل الداء قليل التبدل واعتلال الكلية الغشائي واعتلال الكلية السكري والداء النشواني. ولدى مرضى الصورة السريرية المختلطة (نفروزي/كلوي)، يكون التهاب الكلية الغشائي التكاثري، والذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب الكبب والكلية بعد الإنتان، وداء الغلوبولين الدموي القري المختلط البدئي أكثر الاعتبارات التشخيصية تواتراً.

يستخدم تعبير *القصور الكلوي سريع التطور rapidly progressive* للمرضى المصابين بتدهور سريع في وظيفة الكلية خلال فترة أسابيع

**الجدول 25-6: المتلازمات الكلوية الرئيسية**

| المتلازمة | التعريف | المثال |
|---|---|---|
| المتلازمة الكلوية الحادة | بدء مفاجئ لقصور كلوي مترافق مع بيلة دموية ذات منشأ كبي أو أنبوبي | التهاب كبب وكلية بعد العقديات |
| المتلازمة النفروزية | زيادة الرشح الكبي تتظاهر ببيلة بروتينية ثقيلة (<3.5 غ/يوم/1.73 م²)، ووذمة، ونقص ألبومين البول | |
| مع رسابة بولية خفيفة ( نفروز نقي) | أجسام بيضوية شحمية، اسطوانات حبيبية خشنة | آفة قليلة التبدلات |
| شذوذات بولية لا عرضية | بيلة بروتينية معزولة (<2/يوم/1.73 م²) أو بيلة دموية (مع أو بدون بيلة بروتينية). | اعتلال كلية بالغلوبولين المناعي A |
| اعتلال كلية خلالي أنبوبي | قصور كلوي مترافق مع بيلة بروتينية ذات مجال غير كلوي وشذوذات أنبوبية وظيفية. | اعتلال كلية بالمسكنات |
| قصور كلوي حاد | هبوط مفاجئ في الوظيفة الكلوية كاف ليؤدي إلى احتباس الفضلات الآزوتية (البولة الآزوتية الدموية والكرياتينين) | تنخر أنبوبي حاد |
| قصور كلوي سريع التطور | تدهور سريع للوظيفة الكلوية خلال فترة أسابيع أو أشهر | التهاب كبب وكلية سريع التطور |
| شذوذات أنبوبية | شذوذات نقل أنبوبي معزولة أو متعددة. | حماض أنبوبي كلوي |

الجدول 25-7: أسباب القصور الكلوي سريع التطور

| |
|---|
| اعتلال بولي انسدادي |
| ارتفاع توتر خبيث |
| التهاب كبب وكلية سريع التطور |
| فرفرية نقص الصفيحات الخثاري/ متلازمة تبولن الدم الإنحلالي |
| الداء العصيدي الصمي |
| انسداد الشريان الكلوي ثنائي الجانب |
| نوب تصلب الجلد |
| الورم النقوي المتعدد |

إلى أشهر. ويتباين ذلك مع القصور الكلوي الحاد، والذي هو انخفاض مفاجئ في الوظيفة الكلوية خلال عدة أيام. ومع القصور الكلوي المزمن الذي يحدث فيه الانخفاض خلال سنوات. ويظهر التشخيص التفريقي لمريض مصاب بقصور كلوي سريع التطور في الجدول 25-7. ويعتبر التهاب الكبب والكلية سريع التطور أهم الأسباب لكنه أقلها شيوعاً للقصور الكلوي سريع التطور. وهو متلازمة سريرية من الانخفاض السريع والمتطور في الوظيفة الكلوية (عادة انخفاض حتى 50٪ على الأقل في GFR خلال 3 شهور) تترافق مع تشكل هلالات كبية شديدة (عادة أكثر من 50٪) كمنظر نسيجي رئيسي على خزعة الكلية. وتكون الكريات الحمراء متغيرة الشكل وأسطوانات الكريات الحمراء والبيلة البروتينية المعتدلة مظاهر مميزة في التهاب الكبب والكلية سريع التطور. يشكل *القصور الكلوي الحاد acute renal failure* متلازمة يتم تعريفها بشكل واسع بأنها انخفاض مفاجئ في الوظيفة الكلوية كافٍ لأن يؤدي إلى آزوتيمية الدم خلال أيام إلى أسابيع قليلة. قد ينجم القصور الكلوي الحاد عن انخفاض الجريان الدموي الكلوي (آزوتيمية دم قبل كلوية) أو داء برانشيمي خلالي (آزوتيمية دم كلوية)، أو انسداد مجرى البول (آزوتيمية دم بعد كلوية). وقد تم مناقشة المقاربة العامة لتقييم القصور الكلوي الحاد بشكل تفصيلي في الفصل 30.

يشكل *اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي tubulointerstitial nephropathy* زمرة من الآفات السريرية التي تؤثر بشكل رئيسي على الأنابيب والخلال الكلوي، مع حماية نسبية للكبب والجهاز الوعائي الكلوي. وفي الغالبية العظمى من الحالات قد يكون بالإمكان تصنيف المرض ضمن اعتلال الكلية الخلالي الحاد أو اعتلال الكلية الخلالي المزمن حسب معدل تطور تدهور الوظيفة الكلوية. يتميز اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن بقصور كلوي، بيلة بروتينية ذات معدل غير كلوي، أذية أنبوبية شديدة بشكل غير متناسب نسبة لدرجة آزوتيمية الدم. لذلك، غالباً ما يظهر لدى مرضى الداء الأنبوبي الخلالي المزمن درجات معتدلة من ضياع الصوديوم، وفرط بوتاسيوم الدم وحماض استقلابي طبيعيّ فجوة الشوارد حتى عندما يكون القصور الكلوي معتدل. يتميز التهاب الكلية الخلالي الحاد (الذي ينجم غالباً عن الأدوية) ببدء مفاجئ لعلامات سريرية للقصور الكلوي تترافق مع خلايا التهابية مسيطرة ترتشح ضمن الخلال الكلوي وتعتبر هامة جداً في التشخيص التفريقي لمرضى القصور الكلوي الحاد.

## تصوير السبيل البولي:

تعتبر *الصورة البسيطة* للبطن أو الكليتين/الحالب، المثانة طريقة سهلة لتحديد الحجم والشكل الكلوي. ويعتبر التصوير الكلوي بالأمواج فوق الصوتية اختباراً أكثر موثوقية في تحديد حجم الكلي. تتألف الحصيات الكلوية الظاهرة شعاعياً من الكالسيوم، أو فوسفات أمونيا المغنزيوم (struvite)، أو السيستين، وتكون ظاهرة غالباً على الصورة البسيطة للبطن.

يشكل *تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية* طريقة غير جارحة للحصول على صورة تشريحية للكليتين والجهاز الجامع. وتعتبر هذه التقنية مفيدة بشكل خاص في كشف الكتل والكيسات الكلوية وتوسع الجهاز الجامع (استسقاء كلية hydronephrosis). قد يفيد تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية كفحص بدئي لمرضى القصور الكلوي غير المفسر من أجل تقييم حجم الكلية وتحديد وجود اعتلال بولي انسدادي لدى المريض. إلا أن غياب الاستسقاء الكلوي على صورة الأمواج فوق الصوتية لا ينفي الاعتلال البولي الانسدادي، خاصة بوجود انسداد حاد أو استنزاف حجمي أو تليف خلف البريتوان. ولدى مريض مصاب بقصور كلوي متقدم، يشير وجود كليتين صغيرتين إلى آفة مزمنة لا عكوسة. في حين أن وجود كليتين ذات حجم طبيعي يشير إلى قصور كلوي حاد أو قصور مزمن ناجم عن آفات مثل الداء السكري أو الداء النشواني amyloid أو الورم النقوي العديد multiple myeloma. إن التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلكس (الذي يتم فيه تشارك التصوير بالأمواج فوق الصوتية من النمط B مع تصوير الدوبلر النبضي) قد يفيد في كشف إصابة الشرايين الكلوية الرئيسية أو الأوردة. . يتم تمييز الكيسات البسيطة عادة بالأمواج فوق الصوتية، لكن الكيسات المعقدة أو الآفات الصلبة تحتاج إلى استقصاءات أخرى بالتصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي. إن تفاوت حجم الكلية بأكثر من 1.5 سم قد يشير إلى داء كلوي وعائي. يتم استخدام الأمواج فوق الصوتية بشكل روتيني في توجيه خزعة الكلية، وفي وضع أنابيب تفميم الكلية، وفي نزح التجمعات السائلة حول الكلية.

يشتمل *تصوير الحويضة عبر الوريد intravenous pyelography* على إعطاء مادة يودية ظليلة شعاعياً عبر الوريد، والتي يتم طرحها كلوياً بعملية الرشح الكبي. تتكثف المادة الظليلة في الأنابيب الكلوية وتعطي منظر تصوير كلوي خلال الدقائق الأولى بعد الحقن. ومع مرور المادة عبر الجهاز الجامع، تبدأ الكؤيسات والحويضة والحالب والمثانة بالظهور. إن ميزة تصوير الحويضة عبر الوريد على التصوير بالأمواج فوق الصوتية هي معدل الإيجابية الكاذبة المنخفض والقدرة على تمييز موضع وسبب الانسداد وكشف التنخر الحليمي أو الكؤيسات غير الفعالة. أما سيئة هذا التصوير فهي الحاجة إلى مادة ظليلة، والتي يمكن أن تحرض سمية كلوية (خاصة لدى مرضى القصور الكلوي أو استنزاف الحجم أو الداء السكري أو الورم النقوي العديد).

يتم إجراء *تصوير الحويضة بالطريق الراجع retrograde pyelography* عبر حقن مادة ظليلة مشعة مباشرة عبر الحالبين أثناء تنظير المثانة. تفيد هذه التقنية في تمييز الآفات الانسدادية ضمن الحالب أو الحويضة الكلوية، خاصة في حالة وجود كلية غير مرئية على تصوير الحويضة عبر الوريد. ويمكن إزالة الحصيات الحالبية أثناء هذه العملية باستخدام سلة خاصة.

يتم إجراء *التصوير الطبقي المحوري computed tomography* للكليتين عادة مع إعطاء مادة ظليلة. ما عدا حالات استقصاء النزف أو الحصيات الكلوية. يعتبر التصوير الطبقي المحوري من اكثر الفحوص فائدة في تقييم الكتل الكلوية والكيسات المعقدة والإمراضية حول الكلية والإمراضية الوعائية (مثل صمة الوريد الكلوي). وفي حالات انتقائية. يمكن استخدامه كموجه لخزعة الكلية أو للتجمعات السائلة. كما في تلك الخراجات حول الكلية.

يستخدم *التصوير بالرنين المغناطيسي Magnetic resonance imaging* مجالات ممغنطة عالية وتواترات راديوية لإنشاء الصور. تتجنب هذه الطريقة استخدام الأشعة المؤينة وإعطاء المواد الظليلة. يعتبر المرنان أكثر الفحوص فائدة في تحديد حدود الكتل الكلوية المعقدة. وتحديد درجة الأورام الكلوية وكشف غزوها للأوردة الكلوية. وتشخيص الداء الوعائي الكلوي. وكبديل للتصوير الطبقي المحوري عند مرضى القصور الكلوي لتجنب استخدام العامل الظليل شعاعياً. وقد أدت التحسينات التقنية في تصوير الأوعية بالمرنان إلى تعزيز كشف التضيق الشرياني الكلوي وتمييز أهميته الهيمودناميكية. يجب تجنب إجراء المرنان عند المرضى الذين يوجد لديهم أجهزة مرزوعة حديدية قابلة للتمغنط مثل نواظم الخطى.

يؤمن *التصوير بالنظائر المشعة radionuclide imaging* معلومات هامة غير جارحة عن الكليتين. يتضمن الفحص إعطاء وريدي لمركبات موسومة شعاعياً. يتلوها إجراء التصوير باستخدام كاميرا غاما. ويعتبر الحمل هو مضاد الاستطباب الوحيد للتصوير الكلوي بالنظائر المشعة. وتظهر في الجدول 25-8 قائمة باستخدامات التصوير الكلوي بالنظائر المشعة.

يتألف *تصوير الشرايين الكلوية renal arteriorgraphy* من حقن مباشر لمادة ظليلة شعاعياً ضمن الأبهر والشرايين الكلوية. ويستخدم لتقييم الجهاز الوعائي الكلوي. ويفيد هذا التصوير بشكل خاص في تقييم المرضى المشكوك بإصابتهم بخثار أو تضيق شرياني كلوي وعند مرضى كتلة كلوية. كما أن المرضى المصابين ببيلة مدماة غير مفسرة ولديهم شك بوجود تشوه وعائي يجب أن يخضعوا لتصوير شرايين كلوية. كما يعتبر تصوير الشرايين الكلوية خطوة هامة ضمن عمل تحضير المتبرعين الاحياء بالكلية. وقد يخضع المرضى المشكوك بإصابتهم بالتهاب شرايين عقيدي عديد polyarteritis nodosa إلى تصوير شرايين كلوية انتقائي لكشف أمهات الدم المجهرية microaneurysm. تستخدم قثطرة الوريد الكلوي في تأكيد تشخيص خثار الوريد الكلوي أو لأخذ عينة دموية من الوريد الكلوي. ورغم أن خثار الوريد الكلوي يمكن تشخيصه بالتصوير الطبقي المحوري أو

**الجدول 25-8: الاستخدامات الشائعة لتصوير الكلية بالنظائر المشعة**

- الإرواء الكلوي
- ارتفاع الضغط الوعائي الكلوي
- قياس GFR
- التهاب الحويضة والكلية/ الخراجات الكلوية
- التهاب الكلية الخلالي
- التندب القشري الكلوي
- الانسداد
- الورم الكاذب الكلوي

GFR - معدل الرشح الكبي

**الجدول 25-9: استطبابات خزعة الكلية**

- المتلازمة النفروزية
- بيلة بروتينية مستمرة، خاصة مع رسابة غير طبيعية أو وظيفة كلوية شاذة
- بيلة مدماة مترفقة مع رسابة بولية غير طبيعية أو بيلة بروتينية
- بيلة مدماة غير مفسرة بعد استبعاد أسباب السبيل البولي السفلي
- آفات جهازية مع إصابة كلوية (الذئبة الحمامية الجهازية، فرفرية هينوخ شونلاين).
- القصور الكلوي الحاد
  - مظاهر لا نموذجية
  - فشل التراجع خلال 6 أسابيع
- القصور الكلوي سريع التطور
- قصور وظيفة الطعم الفيري الكلوي

المرنان. إلا أن تصوير الوريد الكلوي قد يكون ضرورياً عندما يكون هنالك شك بالتشخيص أو عندما يكون الشك التشخيصي البدئي عالياً.

## خزعة الكلية:

إن معظم الخزعات الكلوية تجرى عندما يكون هنالك شك بآفة كبية و(بشكل أقل شيوعاً) لدى مرضى القصور الكلوي الحاد غير المفسر. تظهر في الجدول 25-9 قائمة باستطبابات خزعة الكلية. وتعتبر الخزعة عبر الجلد التقنية الأكثر استخداماً وهي عملية آمنة نسبياً. وتشمل الاختلاطات الفعالة للخزعة الكلوية المغلقة كلاً من البيلة المدماة والورم الدموي الكلوي والتقرحات الوعائية مع تطور ناسور شرياني وريدي، وأخذ خزعة كبدية أو طحالية أو معوية دون قصد. تعتبر الخزعة عبر الجلد مضاد استطباب في الكلية الصلبة أو المنتبذة (ما عدا الكلية المزروعة)، وكلية نعل الفرس horseshoe، والآفات النازفة غير المسيطر عليها، و ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط، والإنتان الكلوي، والتنشؤ الكلوي، والمرضى غير المتعاونين.

**آفاق مستقبلية**

**هنالك عدة اختبارات ومشعرات كلوية تخضع للاستقصاء حالياً، وتعتبر الأمور التالية هي المناطق الرئيسية للبحث في علم الكلية التشخيصي:**

- السيستاتين المصلي C كاختبار بديل للكرياتينين المصلي. خاصة عند مرضى الداء السكري.
- مشعرات بولية متعددة للتنبؤ بالداء الأنبوبي، ورفض الطعم الفيري الكلوي، وسرطان المثانة (مثلاً KIM-1 ، RNA المرسال للبرفورين، والغرانزيم B وCYFRA21-1)
- تحديد النمط المورثي للتنبؤ باعتلال الكلية، خاصة عند المرضى السكريين.

# الفصل 26

# اضطرابات السوائل والشوارد

تبقى تراكيز السوائل والشوارد في الخلايا والمكونات المائية للجسم ثابتة بشكل واضح رغم الاختلاف الواسع في الوارد. ويتم الحفاظ على هذا التوازن عن طريق انحراف السوائل والمنحلات عبر خلايا الجسم بواسطة آليات واضحة ومميزة وكذلك قدرة الكلية على تنظيم الإطراح البولي للماء والشوارد والمنحلات استجابة لحاجات الجسم. لدى الشخص السليم. يتم الحفاظ على محتوى المنحلات ضمن ماء الجسم بين 285- 295 ميلي أوسمول/كغ من الماء. ويمكن إجراء تنظيم محكم لتراكيز الماء والمنحلات في الجسم عبر القدرة المميزة للكلية في تنظيم حجم البول من 500 مل إلى 24 لتر خلال فترة 24 ساعة. وغالباً ما تكون قدرة الكلية على القيام بوظائفها مرتبطة بشكل أساسي بمحور العطش- النخامى العصبية - الكلية.

## اضطرابات الحجم:

يعتبر الماء هو المكون الجزيئي الأكثر غزارة في الجسم الحي ويؤلف حوالي 60٪ من كامل وزن الجسم عند الإنسان (الشكل 26-1). يتناسب ماء الجسم الكلي عكسياً مع مقدار شحم الجسم، والذي يتغير وفق العمر والجنس والحالة التغذوية. يكون حوالي ثلثي الماء الكلي في الجسم موجوداً ضمن القسم داخل الخلايا. ويكون حوالي ثلاث أرباع الماء خارج الخلوي موجوداً ضمن المسافة الخلالية والربع الرابع في الدوران. يشكل البوتاسيوم والمغنزيوم الشوارد الإيجابية الرئيسية في المسافة داخل الخلايا. في حين أن الصوديوم هو الشاردة الإيجابية الرئيسية في المسافة خارج الخلايا. ويشكل الفوسفات والبروتين الشوارد السلبية الرئيسية في المسافة داخل الخلايا، في حين يشكل الكلور والبيكربونات الشوارد السلبية الرئيسية في المسافة خارج الخلايا. ويشكل الغشاء الخلوي حاجزاً بين المكونات السائلة داخل الخلايا وخارج الخلايا. وحيث أن الأغشية تكون نفوذة نسبياً للماء، تتحدد حركة الماء عبر الغشاء الخلوي حسب الممال الحلولي. لذلك، (ما عدا بعض التبدلات المؤقتة) تكون مكونات السائل داخل الخلايا وخارج الخلايا في حالة توازن حلولي osmotic equilibrium. يحدث نقل السوائل بين المكونات الوعائية والخلالية عبر جدار الشعريات ويتحدد بالتوازن بين ممالات الضغط السكوني وممالات الضغط الجرمي البلاسمي. كما يبدو في *معادلة ستارلينغ*:

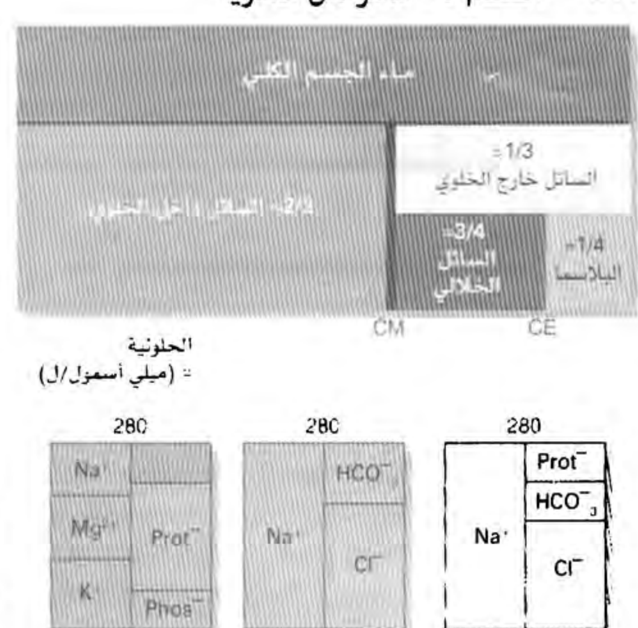
$$JV = [K_f (Pc - P_I) \quad \sigma(COPp \quad COP_I)]$$

حيث يكون $J_V$ هو معدل نقل السائل بين المكونات الوعائية والخلالية. $K_f$ هو نفوذية الماء عبر السرير الشعري. Pc و $P_I$ هما وسطي الضغوط السكونية في الشعريات والخلال. بالترتيب. COPp و $COP_I$ هي الضغوط الحلولية الغروانية في البلاسما والسائل الخلالي، بالترتيب. لذلك، أية زيادة في القوة الموجهة لحركة السائل إلى داخل القسم الخلالي يمكن أن تكون ناجمة عن تناقص في الضغط الجرمي الغرواني للبلاسما، كما يحدث في نقص ألبومين الدم، و/أو زيادة في الضغط السكوني الشعري.

## حركيات الحجم الطبيعي:

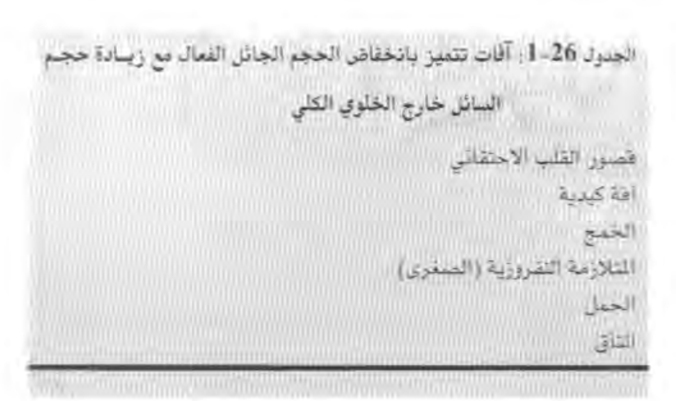
يعتبر الحفاظ على حجم السائل خارج الخلوي ميزة أساسية لحركيات السوائل والشوارد. ويبدو أن الآليات الحركية تحرض التبدلات في الحجم الجائل الفعال effective circulating volume (ECV). ومن الصعب تعريف ECV لأنه غير قابل للقياس ولا يشكل مكوناً مميزاً في سوائل الجسم. يتعلق ECV بالامتلاء والضغط ضمن الشجرة الشريانية. وحيث أن القسم الشرياني يشكل فقط 15٪ من حجم الدم الكلي، قد ينخفض حجم الدم الشرياني بشكل مرتبط بسعة الشجرة الشريانية على المسك. وفي معظم الظروف، يرتبط ECV بحجم السائل خارج الخلوي الكلي، ما عدا حالات معينة يتناقص فيها ECV مع وجود زيادة في حجم السائل خارج الخلوي (الجدول 26-1). وفي هذه الآفات، يتناقص ECV كنتيجة لتناقص الناتج القلبي أو للتوسع الوعائي الشرياني، الذي يؤدي إلى إنقاص امتلاء وضغط الدوران الشرياني.

تتحسس الآليات الصادرة التبدلات في ECV وتفعِّل سلسلة من المؤثرات تؤدي إلى خلق استجابة حجمية متكاملة (الشكل 26-2). هنالك آليتين رئيسيتين تقومان بحماية حجم السائل خارج الخلوي، هما التبدلات في الهيموديناميكيات الجهازية والتبدلات في التوازن الخارجي للصوديوم والماء. تحدث التبدلات الهيموديناميكية خلال دقائق من انخفاض حجمي ملاحظ وتتميز بتسرع القلب وزيادة المقاومة الوعائية المحيطية بسبب التقبض الوعائي الشرياني وتناقص السعة الوريدية بسبب التقبض الوريدي. يتلكأ الحفاظ الكلوي على الماء والملح لفترة 12-24 ساعة ويتضمن تحرير العديد من الهرمونات (راجع الشكل 26-2). كما أن تحريض المستقبلات الضغطية خارج الكلية يؤدي إلى تحرير الهرمون المضاد للإدرار (ADH) الذي يسمح باحتباس الماء في الكلية. يتم إنتاج وتحرير عوامل مقبضة وعائية (مثل الإندوتلينات) من قبل الخلايا البطانية الوعائية، وتلعب دوراً أيضاً في




**الشكل 26-1**: تركيب أقسام السوائل الجسمية. يتم تمييز الأقسام تشريحياً بواسطة الغشاء القاعدي CM والظهارة الشعرية CE. إن التركيز الحلولي ضمن الأقسام يكون متساوياً بالرغم من الاختلاف الواسع في المكونات الشاردية السلبية والإيجابية.

تعديل الهيموديناميكيات الوعائية. إن التبدلات في الهيموديناميكية الكبية تؤدي مباشرة (عبر تبدلات في قوى ستارلينغ حول الأنبوبية) إلى تعديل عود امتصاص الماء والصوديوم في الأنابيب القريبة. بالإضافة إلى ذلك، تقوم البروستاغلاندينات الموسعة وعائياً (مثل البروستاغلاندين $E_2$) بالحفاظ على قيمة معدل الرشح الكبي GFR عبر تحريض الجريان الدموي الكلوي في حالات تترافق مع استنزاف ECV.

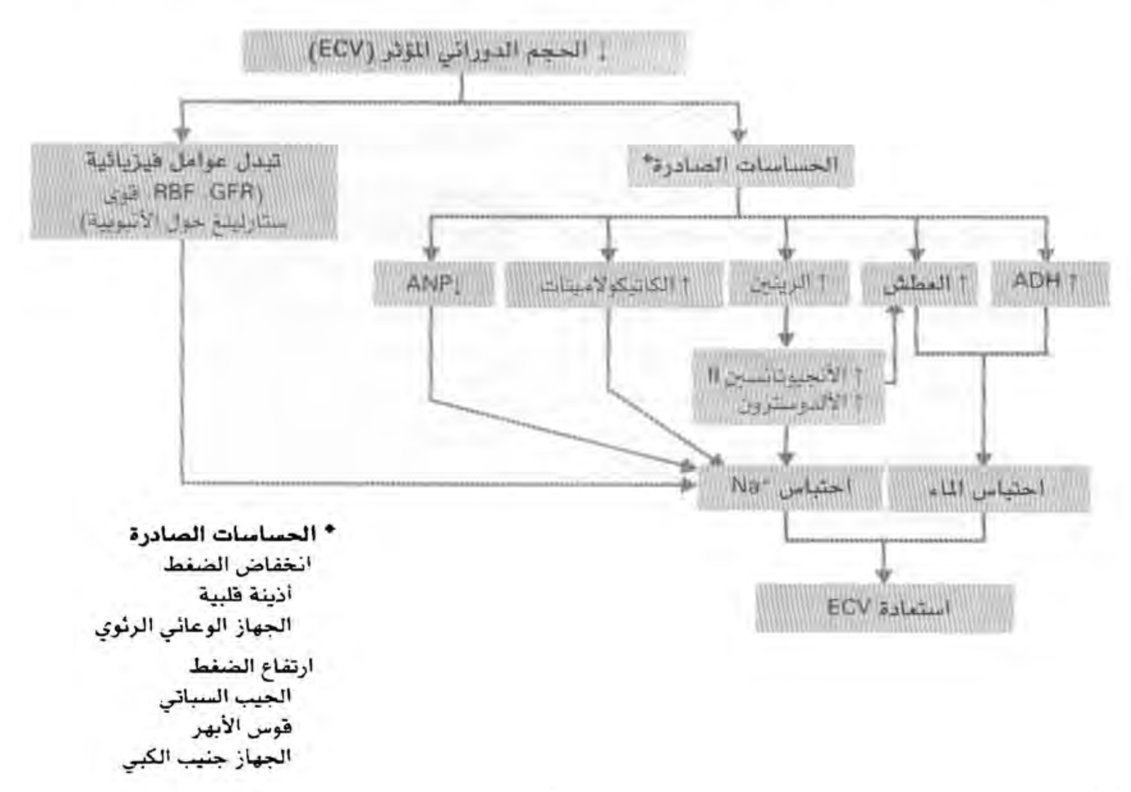


الجدول 26-1: آفات تتميز بانخفاض الحجم الجائل الفعال مع زيادة حجم السائل خارج الخلوي الكلي

| |
|---|
| قصور القلب الاحتقاني |
| آفة كبدية |
| الخمج |
| المتلازمة النفروزية (الصغرى) |
| الحمل |
| التأق |

استجابة لتمدد الحجم، يزداد الإطراح الكلوي بسبب تثبيط الطرق المذكورة آنفاً. ويعتبر تحرر الببتيد الأذيني المدر للصوديوم atrial natriuretic عاملاً رئيسياً يسمح بطرح الصوديوم في حالات تمدد الحجم. يتحرر هذا الببتيد من الخلايا المخاطية الأذينية استجابة للتمطط الأذيني المرافق للتمدد الحجمي. ويسمح بطرح الصوديوم عبر تأثيرات مباشرة على الجزء المرتشح وعود امتصاص الصوديوم في القناة الجامعة، ويملك تأثيرات تثبيطية غير مباشرة على جهاز الرينين-أنجيوتانسين.

بسبب استجابة الحساسات الصاعدة للـ ECV أكثر منها لحجم السائل خارج الخلوي الكلي (في حالات مرضية مثل قصور القلب الاحتقاني والتشمع الكبدي) تحدث استجابة تفعيل مستمر للحجم المتكامل وبالتالي تسمح بمزيد من احتباس الماء والملح.




**الشكل 26-2**: تفاعلات امتلاء الحجم. ADH = الهرمون المضاد للإدرار. ANP = أرتيوببتين. GFR = معدل الرشح الكبي. RBF = الجريان الدموي الكلوي.

## استنزاف الحجم:

تنجم اضطرابات الحجم خارج الخلوي عن التبدلات في توازن الصوديوم. وتظهر في الجدول 26-2 قائمة بأسباب استنزاف الحجم الحقيقي (أي تناقص ECV وحجم السائل خارج الخلوي الكلي). وتكون الموجودات السريرية في حالات استنزاف الحجم الحقيقي تالية لنقص امتلاء الشجرة الشريانية وللاستجابة الكلوية والهيمودناميكية لنقص الامتلاء هذا. قد تترافق الحالات الخفيفة من استنزاف الحجم مع دوار وضعة وتسرع قلبي. وحيث أن المكون داخل الخلوي يصبح أكثر استنزافاً، يصبح التسرع القلبي الهاجع واضحاً ويتناقص النتاج البولي. وقد يتظاهر مرضى الحالات الشديدة من استنزاف الحجم بتقبض وعائي وهبوط ضغط وهدوء عقلي وبرودة نهايات ونتاج بولي تافه. ويمكن تفسير أي من هذه المظاهر السريرية بالاعتماد على تأثيرات الهرمونات المقبضة الوعائية (مثل الكاتيكول أمينات والأنجيوتنسين II) التي تتحرر استجابة لنقص الحجم.

يمكن أن يحدث استنزاف حجمي بغياب التظاهرات السريرية الكلاسيكية. وتعتبر حالات استنزاف الحجم لدى المرضى الذين يتناولون أدوية قلبية وعائية أو لديهم زيادة فقدان الصوديوم البولي بسبب آفة كلوية خلالية أو مدرات أمثلة على الظروف السريرية التي يصبح فيها تقييم حالة التجفاف صعباً. ويكون وجود قصة سريرية مناسبة أمراً ضرورياً ومحتوماً هنا. وعند وجود الشك بحالة التجفاف (خاصة إذا بدا المريض مصاباً بآفة خطيرة). يفيد قياس الضغط الشعري الرئوي الإسفيني (عبر قثطرة القلب الأيمن) في تقييم الحالة الحجمية داخل الأوعية.

تعتمد الكمية المطلقة ومعدل تعويض السوائل على شدة الاستنزاف الحجمي، والتي تقدر بالتظاهرات السريرية. وإذا تضمن تعويض السوائل تسريباً وريدياً، يجب أخذ توزع السائل المتسرب بعين الاعتبار. وتعتبر المحاليل الحاوية على كلور الصوديوم 0.9٪ والمحاليل الغروانية (التي تحتبس في المسافة خارج الخلايا) هي المحاليل الوريدية المفضلة في معالجة نقص الحجم الدموي. بالمقابل، يبقى فقط ثلث المحلول الغلوكوزي ضمن الماء 5٪ ($D_5W$) في القسم خارج الخلوي.

## زيادة الحجم:

يحدث التمدد الحجمي عندما يتجاوز الوارد من الماء والملح ما يتم فقدانه كلوياً وخارج كلوي. وتبدو الأسباب واضحة في الجدول 26-3. إن الاضطراب المستبطن المسيطر في هذه الآفات هو احتباس الماء والصوديوم في الكلية. قد يكون احتباس الماء والصوديوم بدئياً (من زيادة ECV) أو ثانوياً (استجابة لتناقص ECV). وتكون النتيجة النهائية لاحتباس الماء والصوديوم تبدل في قوى ستارلينغ يؤدي إلى زيادة الضغط السكوني الشعري وتوجيه انحراف السوائل من المسافة داخل الأوعية إلى المسافة الخلالية. يتظاهر معظم مرضى المتلازمة النفروزية بزيادة حجم ECV ناجمة عن احتباس الصوديوم الكلوي البدئي. في حين أن هنالك مجموعة فرعية من المرضى المصابين بمتلازمة نفروزية مع حد أدنى من التبدلات المرضية، يكون احتباس الصوديوم الكلوي الثانوي لديهم ناجماً عن تناقص ECV. وفي الآفة الكبدية المتقدمة، يتناقص ECV بسبب نقص الامتلاء الأذيني الناجم عن التوسع الوعائي، والذي يؤدي إلى احتباس صوديوم كلوي ثانوي. لكن، في الآفة الكبدية الباكرة، قد تنجم زيادة السوائل عن احتباس صوديوم كلوي بدئي. إن حالات نقص ألبومين المصل الشديدة المترافق مع آفة كبدية أو متلازمة نفروزية أو سوء تغذية شديد يمكن أن تتغلب على آليات الاستقرار الشعري الموضعية وقد تؤدي إلى حدوث الوذمة.

إن حجر الأساس في معالجة زيادة الحجم هو تحديد الوارد من الصوديوم بالمشاركة مع المدرات (الجدول 26-4). تؤدي المدرات إلى تحريض در الصوديوم عبر تثبيط عود امتصاصه في مواضع مختلفة على طول النفرون. ومن الأمثلة الرئيسية لمدر أنبوبي قريب نذكر الأسيتوزولاميد (مثبط كاربونيك إنهيدراز). وفي النتيجة، يؤدي الاستخدام طويل الأمد لهذا المدر أحياناً إلى حدوث حماض مفرط الكلور. يشكل الميتولازون أحد أشكال المدرات التيازيدية، ويقوم إضافة

**الجدول 26-2: أسباب الاستنزاف الحجمي**

**فقدان معدي معوي**

*علوي:* النزف، الشفط عبر أنبوب أنفي معدي، الإقياء.

*سفلي:* النزف، الإسهال، ناسور معوي أو معثكلي، النزح عبر الأنبوب.

**فقدان كلوي**

*الملح والماء:* المدرات، البوال الحلولي، البوال بعد الانسداد، التنخر الأنبوبي الحاد (طور الشفاء)، اعتلال الكلية المضيع للصوديوم، القصور الكظري، الحماض الأنبوبي الكلوي.

*الماء:* البيلة التفهة.

**فقدان جلدي وتنفسي**

التعرق، الحروق، فقدان غير محسوس

**التوسف دون فقدان سائل خارجي**

انسداد معوي، التهاب بريتوان، التهاب معثكلة، انحلال عضلي مخطط.

**الجدول 26-3: أسباب زيادة الحجم**

**احتباس الصوديوم الكلوي البدئي (زيادة الحجم الجائل الفعال):**

القصور الكلوي الحاد

التهاب الكبب والكلية الحاد

القصور الكلوي المزمن الشديد

المتلازمة النفروزية

فرط الدوسترونية الدم البدئي

متلازمة كوشينغ

آفة كبدية

**احتباس الصوديوم الكلوي الثانوي (تناقص الحجم الجائل الفعال):**

القصور القلبي

الداء الكبدي

المتلازمة النفروزية (الداء ذو التبدلات الصغرى)

الحمل

**الجدول 26-4: مميزات المدرات شائعة الاستعمال**

| العنصر | الموضع | التأثير البدئي | التأثير الثانوي |
|---|---|---|---|
| مثبطات الكاربونيك إنهيدراز (أسيتازولاميد) | الأنبوب القريب | حصر تبادل $Na^+/H^+$ | فقدان $K^+$، $HCO_3^-$ |
| مدرات العروة (الفروسمايد، البوميتانيد، حمض الإيتاكرينيك) | الطرف السميك الصاعد من عروة هانلة | تنقص نقل $Na^+/K^+/2Cl^-$ | فقدان $K^+$<br>زيادة إفراز $H^+$<br>زيادة إطراح $Ca^{2+}$ |
| المدرات التيازيدية | | | |
| التيازيد | الأنبوب الملتف البعيد | نقص النقل المساعد لـ NaCl | فقدان $K^+$، زيادة إفراز $H^+$<br>نقص إطراح $Ca^{2+}$ |
| الميتولازون | الأنبوب البعيد، الأنبوب القريب | نقص عود امتصاص NaCl | |
| معاكسات الألدوسترون (سبيرونولاكتون) | القناة الجامعة القشرية | نقص عود امتصاص Na | نقص فقدان $K^+$<br>نقص إفراز $H^+$ |
| حاصرات أقنية الكالسيوم البدئية (ترياميترين، أميلوريد) | القناة الجامعة القشرية | نقص عود امتصاص Na | نقص فقدان $K^+$<br>نقص إفراز $H^+$ |

لحصر عود امتصاص الصوديوم في الأنابيب البعيدة بإنتاج تأثير مدر للصوديوم في الأنبوب القريب. وبسبب أن الأنبوب القريب هو الموضع الأساسي لعود امتصاص الفوسفات، يمكن أن تحدث بيلة فوسفورية مرافقة لاستخدام الميتولازون. تقوم مدرات العروة مثل الفروسمايد والبوميتانيد بتثبيط الدخول المشترك للصوديوم والبوتاسيوم والكلور عبر الأغشية القمية في الطرف الصاعد السميك من عروة هانلة. تقوم المدرات التيازيدية بتثبيط الدخول المشترك للصوديوم والكلور عبر الغشاء القمي للأنبوب البعيد. تؤدي مدرات العروة إلى تعزيز إطراح الكالسيوم. في حين أن المدرات التيازيدية تنقص من إطراحه. لذلك. تعتبر المجموعة الأولى مفيدة في تدبير فرط كلس الدم. في حين أن الثانية تفيد في منع تشكيل الحصيات الكلسية. يؤدي السبيرونولاكتون (وهو معاكس للألدوسترون) إلى خفض عود امتصاص الصوديوم في القناة الجامعة القشرية. كما تقوم حاصرات أقنية الكالسيوم البدئية (مثل الأميلوريد) أيضاً بحصر عود امتصاص الصوديوم في القناة الجامعة القشرية بآلية مستقلة عن الألدوسترون. لا تؤدي هاتين المجموعتين الأخيرتين من المدرات إلى حدوث نقص بوتاسيوم الدم. والذي هو اختلاط شائع يترافق مع استخدام المدرات الأخرى. وفي حالات احتباس الصوديوم الشديد وتشكل الوذمة، (كما في قصور القلب الاحتقاني والمتلازمة النفروزية). قد يكون من الأفضل مشاركة مدرات تعمل على مواضع مختلفة في النفرون بدلاً من استخدام صنف واحد منها. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون عوز البوتاسيوم والمغنزيوم ضمن حدوده الدنيا عند استخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم بالمشاركة مع مدرات طارحة للبوتاسيوم. ولدى مرضى التشمع الكبدي والحبن. يمكن استخدام بزل البريتوان كوسيلة علاجية بديلة عن المدرات.

## اضطرابات الحلولية:

يتم الحفاظ على حلولية سوائل الجسم (نسبة المنحلات إلى الماء في جميع أقسام سوائل الجسم) ضمن مجال ضيق جداً. وبسبب أن الماء يتحرك بحرية عبر معظم الأغشية الخلوية. تؤدي التبدلات في حلولية السائل خارج الخلوي إلى حدوث تبدلات متبادلة في الحجم داخل الخلوي. يمكن تقريب حلولية السائل خارج الخلوي عبر حساب حلولية المصل بالاعتماد على المنحلات الرئيسية في هذا القسم:

الحلولية المقاسة

$$= 2[Na^+] + [glucose]/18 + [BUN]/2.8$$

حيث يتم التعبير عن تراكيز البولة الآزوتية الدموية والغلوكوز بـ ملغ/دل. وعن تركيز الصوديوم في المصل بـ ميلي مكافئ/ل.

تكون الحلولية المقاسة عادة مساوية للحلولية المحسوبة. لكن. بوجود مواد فعالة حلولياً (مثل الإيتانول. الميتانول. إيتلين غليكول) تكون الحلولية المقاسة أعلى من الحلولية المحسوبة. وضمن هذه الظروف. تؤمن فجوة الحلولية (تقاس بطرح الحلولية المحسوبة) مشعراً لوجود ذيفانات وتعطي تركيز مقاساً لهذه المنحلات. تختلف الحلولية المقاسة أو المحسوبة عن الحلولية المؤثرة ($2 [Na^+]$). وبسبب أن البولة تنتشر بحرية عبر الأغشية الخلوية. لا تساهم في الحلولية المؤثرة. إن التبدلات في تركيز الصوديوم البلاسمي تعكس دوماً (تقريباً) التبدلات في توازن الماء. وبسبب أن الصوديوم هو الشاردة الإيجابية الرئيسية في السائل خارج الخلوي. تعكس اضطرابات الحلولية بشكل عام باضطراب تركيز الصوديوم في السائل خارج الخلوي.

إن تنظيم الحلولية يتضمن التبدلات في إطراح الماء، ولا يتأثر إطراح الصوديوم بالعوامل المنظمة للحلولية ما لم يكن هنالك استنزاف ECV مرافق. يتم تنظيم حلولية السائل خارج الخلوي بطرق ثنائية الاتجاه في تفاعلات التخمة بالماء (الشكل 26-3). تبدي الخلايا الحساسة للحلولية في الجهاز العصبي المركزي (التي تتوضع في جدار البطين الثالث) تبدلات صغرى في حلولية الدم في الدوران السباتي الباطن. هنالك إشارات عصبية من المستقبلات الحلولية تحرض تحرر

هرمون ADH من الغدة النخامية الخلفية وتحرض بشكل مرافق حس العطش. يؤدي الـ ADH إلى محافظة كلوية على الماء عبر زيادة نفوذية الماء وعود امتصاص الماء في الأقنية الجامعة. يؤدي العطش إلى زيادة الوارد من الماء. وعندما ينخفض حجم السائل خارج الخلوي بمقدار حوالي 10٪. يتم تفعيل حس امتلاء الماء بوسائل إشباع رغبة حجم السائل خارج الخلوي بغض النظر عن الحلولية. في هذه الحالة. تقوم المستقبلات الضغطية في الدوران الشرياني والوريدي بتحريض تحرر ADH عبر طرق عصبية. هذا التحريض غير الحلولي لتحرير ADH يحدث بشكل مستقل عن وظيفة المستقبلات الحلولية. يؤدي امتلاء الماء إلى تفعيل آليات التنظيم المعاكس للحفاظ على الماء. يؤدي كبح العطش وتثبيط تحرر ADH إلى انخفاض الوارد من الماء وزيادة الإطراح الكلوي له.

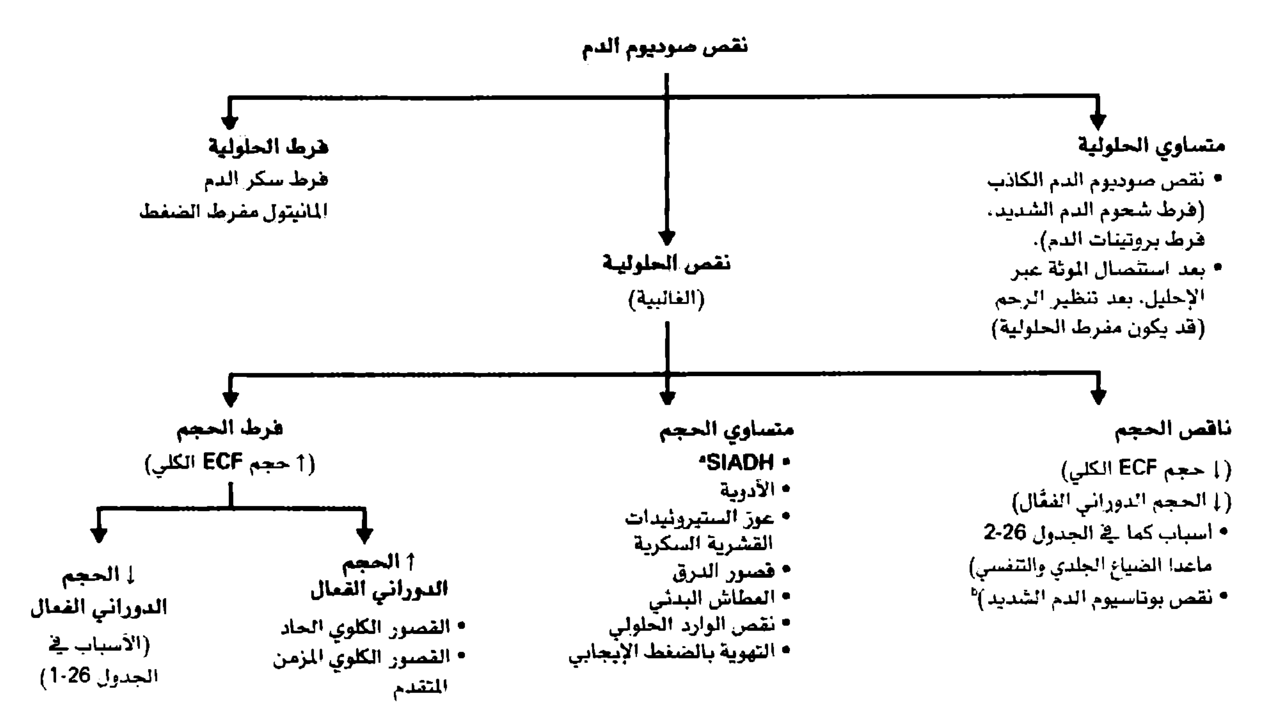
## نقص صوديوم الدم:

### الفيزيولوجية الإمراضية:

يظهر في الشكل 26-4 مقاربة تشخيصية لنقص صوديوم الدم hyponatremia. وقد تبين أن أسباب نقص صوديوم الدم يمكن أن تترافق مع ارتفاع أو انخفاض أو بقاء المحتوى الكلي للصوديوم في الجسم طبيعياً. وفي بعض آفات نقص الصوديوم. ترتفع الحلولية المصلية. وبالتالي لا يزداد المحتوى المائي داخل الخلايا. ولا تكون هنالك خطورة لحدوث الوذمة الدماغية. قد يؤدي فرط غلوكوز الدم واستخدام المانيتول مفرط التوتر إلى حدوث نقص صوديوم الدم بسبب

انخفاض 7-10% في الحجم الدوراني
زيادة 2% في حلولية ECF
مستقبلات الضغط
المستقبلات الحلولية في CNS
انجيوتانسين II
تحرير ADH
العطش
مضاد إدرار
استهلاك الماء
احتباس الماء
زيادة الحجم الدوراني
ANP — انخفاض حلولية ECF — ANP

الشكل 26-3: آليات تنظيم الماء. إن التبدلات في حلولية أو حجم السائل خارج الخلوي تحرض (خطوط مستمرة) العطش وتحرر الهرمون المضاد للإدرار ADH. والنتيجة النهائية هنا هي توازن مائي إيجابي. يتم تأمين تنظيم معاكس عبر التأثيرات التثبيطية (الخطوط المتقطعة) للأتريبيبتين (ANP). CNS= الجهاز العصبي المركزي. ECF = السائل خارج الخلايا.




[a] يمكن أن يكون هنالك لدى مرضى SIADH حالة تمدد حجمي معتدل.

[b] تشاهد لدى مرضى نقص بوتاسيوم الدم بسبب استخدام المدرات ويمكن أن يكون ناجماً عن دخول Na+ إلى الخلايا لتعويض خسارة K+

الشكل 26-4: المقاربة التشخيصية لنقص الصوديوم الدموي. ECF = السائل خارج الخلوي. SIDAH = متلازمة الإفراز غير اللائم للهرمون المضاد للإدرار.

انحراف الماء من المسافة داخل الخلايا إلى خارج الخلايا. وقد يشاهد نقص صوديوم الدم المترافق مع حلولية طبيعية للمصل لدى مرضى فرط شحوم الدم الشديد وفرط بروتينات الدم. وينجم عن أخطاء منهجية في تقنيات قياس تركيز شوارد المصل. ويؤدي تزايد استخدام المساري غير الانتقائية لهذه القياسات إلى جعل هذه الأسباب لنقص صوديوم الدم "الكاذب" غير شائعة. كذلك قد يشاهد نقص صوديوم الدم لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال الموثة عبر الإحليل أو تنظير رحمي بسبب امتصاص مقادير كبيرة جداً من الغليسين ناقص الحلولية أو محاليل السوربيتول للغسيل.

تترافق معظم آفات نقص صوديوم الدم مع انخفاض الحلولية. وبشكل أساسي، قد يكون انخفاض الحلولية ناجماً عن زيادة الوارد المائي و/أو نقص إطراح الماء كلوياً. وضمن الظروف الطبيعية، يمكن للكلية أن تطرح 16-20 لتر من الماء يومياً. قد يضعف إطراح الماء بشكل ثانوي تالياً لنقص GFR، أو ضعف عود امتصاص كلور الصوديوم في الشدفات المتوسعة الكلوية من النفرون البعيد، أو فشل كبح إفراز ADH استجابة لفرط التوتر (متلازمة الإفراز غير الملائم لل ADH [SIADH]). لذلك، من النادر أن يتطور لدى مريض نقص صوديوم الدم ببطء تالياً لفرط الوارد المائي.

في العطاش الشديد (السهاف) البدئي primary polydipsia، ينجم نقص صوديوم الدم عن زيادة الوارد من الماء مع وجود ضعف في إطراح الماء. قد يحدث نقص صوديوم الدم أيضاً مع الزيادة المعتدلة للوارد المائي بوجود ضعف GFR أو نقص الوارد من المنحلات. لدى مرضى ضعف GFR، ينخفض إطراح الماء كلوياً بسبب تناقص تسليم الرشاحة إلى النفرون البعيد. لدى مرضى الصيام المزمن أو المدمنين على شرب البيرة، ينخفض الوارد الفموي من المنحلات. وبسبب أن إطراح الماء كلوياً يعتمد على الوارد الحلولي، قد يتطور لدى هؤلاء المرضى نقص صوديوم الدم بمستوى متزايد خفيف من الوارد المائي.

يحدث نقص صوديوم الدم بشكل أكثر شيوعاً كنتيجة لعدم القدرة على تمديد البول بالحد الأقصى بسبب تناقص معدل امتصاص الملح من الشدفة المتوسعة، أو تحرير ADH غير الحلولي المستمر، أو مشاركة هذين العاملين. في الاضطرابات المترافقة مع تناقص ECV، يحدث تحرر ADH غير الحلولي ويسمح باحتباس الماء من الكليتين. بالإضافة إلى ذلك، يملك هؤلاء المرضى تعزيزاً لعود امتصاص كلور الصوديوم في الأنبوب القريب مع إنقاص تسليمه للجزء القاصي من النفرون. قد تترافق هذه الاضطرابات مع علامات تمدد الحجم أو استنزاف الحجم.

تشكل SIADH النمط الشكلي للتحرير البدئي لل ADH أو مواد شبيهة بال ADH. وهو غالباً ما يحدث مرافقاً لحدثيات إمراضية تصيب الجهاز العصبي المركزي أو الجهاز التنفسي. هنالك العديد من الأدوية التي تعزز تحرير ADH أو تفعّل تأثيره (الجدول 26-5). يؤدي الـ ADH الجائل في الدوران إلى السماح بامتصاص زائد للماء في القناة الجامعة مع تمدد متواضع لحجم السائل خارج الخلوي. مع زيادة الحجم، يزداد الإرواء الرئوي، وبالتالي تنقص الكلية من عود امتصاص الصوديوم في محاولة لإعادة الحجم السوي. هنالك مجموعة من مرضى نقص الصوديوم يجرون ما يسمى إعادة ترتيب الحالة الحلولية reset osmostat والذي يعني ببساطة أن هؤلاء المرضى يكونون قادرين على تمديد البول لكن عند مستويات لصوديوم المصل أخفض من الطبيعي. إن معالجة نقص صوديوم الدم في هذه المجموعة يكون أمراً صعباً.

**الجدول 26-5: أسباب متلازمة الإفراز غير اللائم للهرمون المضاد للإدرار**

**آفات الجهاز العصبي المركزي:**
- الرض
- الإنتان
- الأورام
- البورفيريا

**آفات رئوية:**
- التدرن
- ذات الرئة
- التهوية بضغط إيجابي

**التنشؤات:**
- السرطانة: قصبية المنشأ، معثكلية، حالبية، موثية، مثانية.
- اللمفوما والابيضاض
- الورم التوتي والميزوتليوما

**الأدوية:**
- زيادة تحرير ADH
  - الكلوبروباميد
  - الكلوفيبرات
  - الكاربامازيبين
  - الفينكريستين
- تعزيز تأثير ADH
  - الكلوبروباميد
  - السيكلوفوسفاميد
  - مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

ADH - الهرمون المضاد للإدرار

## التشخيص والمعالجة:

تكون أعراض وعلامات نقص صوديوم الدم مرتبطة بتورم الخلايا الدماغية الناجم عن زيادة محتوى الدماغ من الماء بسبب انحراف الماء من البيئة خارج الخلوية ناقصة الصوديوم. لذلك، يجب الشك بآفات نقص الصوديوم لدى أي مريض مصاب بتبدلات حادة في الحالة العقلية. ويعتبر تقييم الحالة الحجمية بالفحص السريري هي الخطوة الأولى والأهم في المقاربة التشخيصية لمرضى نقص صوديوم الدم. إن التشخيص التفريقي الأكثر صعوبة بين آفات نقص الصوديوم يتضمن التمييز بين المرضى الذين لديهم تركيز حجمي ضئيل ومرضى SIADH. ففي كلتا الحالتين، يمكن أن تكون حلولية البول متكثفة بشكل غير ملائم نسبة لحلولية المصل. عندما يكون استنزاف الحجم تالياً لفقدان خارجي، يكون تركيز صوديوم البول مهملاً، في حين أنه يكون أعلى من 30 ميلي مكافئ/ل عادة لدى مرضى SIADH. إن ارتفاع مستويات البولة الآزوتية الدموية ومستوى حمض البول في المصل تشير إلى نقص الحجم. عندما يكون نقص الحجم مترافقاً مع انخفاض

مستويات البولة وحمض البول. يكون SIADH هو التشخيص الأكثر احتمالاً.

يجب أن تكون المعلومات الأولية مشتملة على وزن الجسم وشوارد المصل وحلولية المصل وشوارد البول وحلولية البول. كما يجب إجراء قياسات متكررة لشوارد المصل والبول والوارد والنتاج البولي خلال معالجة نقص الصوديوم. وكقاعدة عامة، يؤدي إعطاء محاليل ذات توتر ($[K^+] + [Na^+]$) أعلى مما يملكه تركيز صوديوم وبوتاسيوم البول إلى رفع تركيز صوديوم المصل. يجب أن تعتمد المعالجة على المرض السريري المستبطن والحالة الحجمية للمريض. يجب حصر الوارد من الصوديوم والبوتاسيوم لدى مرضى الحجم المتوسع. وعند مرضى نقص الحجم وانخفاض ECV، يجب أن تشتمل المعالجة على كلور الصوديوم مساوي التوتر.

لدى مرضى SIADH، يعتبر حصر الوارد من الماء حجر الأساس في المعالجة. كما يفيد الديميكلوسيكلين في معالجة هذه المتلازمة. ويجب تسريب المحلول الملحي مفرط التوتر (بالاشتراك مع الفوروساميد غالباً) ببطء لمعالجة نقص صوديوم الدم العرضي الحاد مع وهط دوراني.

عندما يحدث نقص صوديوم الدم بشكل حاد (<48 ساعة)، يمكن أن تحدث وذمة دماغية تالية لذلك. وتشتمل الصورة السريرية هنا على الصداع، الغثيان، الإقياء، الضعف، عدم التوازن مع السقوط، التوهان، والاختلاجات. أما المرضى الذين يصابون بنقص صوديوم الدم خلال أيام- أسابيع فيتظاهرون بأعراض وعلامات عصبية أو لا. ويجب الانتباه أثناء تصحيح نقص صوديوم الدم لتجنب حدوث انحلال النخاعين الجسري المركزي central pontine myelinolysis الذي ينجم عن تصحيح تراكيز صوديوم الدم المنخفضة بحماسة زائدة.

يعتمد معدل تصحيح صوديوم المصل على أعراض نقص الصوديوم ومدته. حيث أن تصحيح صوديوم المصل في حالات نقص الصوديوم الحادة يمكن أن يحدث بسرعة (بمعدل يصل إلى 2.5 ميلي مكافئ/ل/ساعة) حتى تختفي الأعراض العصبية المركزية والاختلاجات. وحتى ضمن هذه الظروف، يجب تجنب التبديل المطلق لمستوى صوديوم المصل بمعدل يتجاوز 20 ميلي مكافئ/ل/يوم. ولدى مرضى نقص صوديوم المصل المزمن (>48 ساعة)، يجب تصحيح تركيز صوديوم المصل بمعدل يبلغ 0.5 ميلي مكافئ/ل/ساعة حتى يصل إلى مستوى 120 ميلي مكافئ/ل. وعادة لا يحتاج مرضى نقص صوديوم الدم غير العرضيين (الحاد أو المزمن) معالجة هجومية.

إن حالات نقص الصوديوم ناقصة التوتر زائدة الحجم التالية للتشمع أو قصور القلب الاحتقاني أو القصور الكلوي يجب أن لا تعالج فقط بوسائل موجهة مباشرة نحو الآفة المستبطنة بل أيضاً يجب استخدام مدرات العروة لمساعدة تسهيل إطراح البول ناقص التوتر. ويجب حصر الوارد المائي لأقل من 1 لتر/يوم. وعند مرضى الـ SIADH المزمن الذين لا يستجيبون لمعالجة السبب المستبطن، قد يفيد حصر الوارد المائي الحر أو مشاركة الفوروساميد مع وارد عادي أو مرتفع من الصوديوم الغذائي. كما أن الديميكلوسيكلين قد يكون مفيداً في حالات انتقائية بجرعات تصل إلى 900-1200 ملغ/24ساعة (عبر حصر تأثير ADH على القناة الجامعة الكلوية).

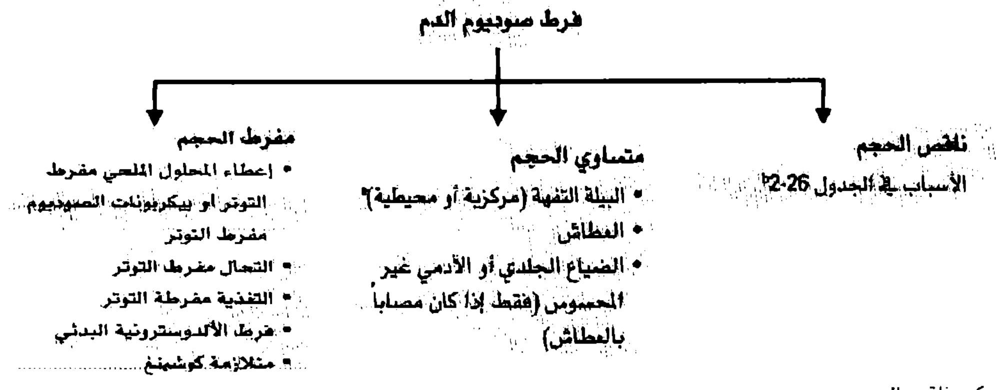
## فرط صوديوم الدم:

### الفيزيولوجية الإمراضية:

في معظم الحالات، ينجم فرط صوديوم الدم عن زيادة فقدان الماء أكثر من زيادة ربح الصوديوم. تعتبر التوترية المفرطة للبلاسما محرضاً فعالاً للعطش. إن المرضى غير القادرين على الإحساس بالعطش بسبب آفات في الدماغ أو المرضى غير القادرين جسدياً على الوصول للماء قد يحدث لديهم فرط صوديوم المصل. إلا أن معظم مرضى فرط الصوديوم يظهرون عيباً بدئياً في القدرة على تكثيف البول مع الإعطاء غير الكافي للماء الحر (الشكل 26-5).

قد يضيع الماء مع البول مع زيادة الشوارد في حالات تتميز بوجود مقادير عالية من المنحلات الفعالة حلولياً في الرشاحة. هذا النمط من الإدرار الحلولي osmotic diuresis قد يحدث لدى مرضى فرط غلوكوز الدم، بعد تسريب المانيتول، أو لدى مرضى يطرحون مقادير عالية من الحموض الأمينية أو البولة. وتحدث هذه الحالة الأخيرة لدى المرضى الذين يتلقونتغذية عالية البروتين بالأنبوب أو يتلقون تغذية وريدية كاملة.

تشكل *البيلة التفهة* مرضاً تكون فيه الأنابيب الجامعة غير نفوذة للماء. قد يكون لدى المرضى عيباً مركزياً في تحرير ADH أو عيباً في استجابة الكلية للهرمون (كلوية المنشأ).




[a] قد يكون ناقص الحجم

[b] في حال التوشظ (التوسف) يمكن لانحلال العضلات المخططة فقط أن تسبب فرط صوديوم الدم بسبب انتقال الماء من المسافة خارج الخلايا إلى داخل الخلايا.

**الشكل 26-5**: مقاربة تشخيصية في فرط صوديوم الدم

في فرط صوديوم الدم الناجم عن الإدرار الحلولي، قد تكون حلولية البول أعلى من حلولية المصل بسبب وجود منحلات مثل الغلوكوز أو المانيتول أو البولة في البول. ولدى هؤلاء المرضى، تكون حلولية البول الناجمة عن وجود الشوارد ($2 \times [Na^- + K^-]$) أخفض من حلولية البلاسما المؤثرة ($2 \times [Na^-]$).

## المعالجة:

إن فرط صوديوم الدم المترافق مع نقص حجم يعكس مشكلة في الصوديوم مع مشكلة في الماء، وقد يحتاج إلى تسريب محلول ملحي مساوي التوتر. وفي المرضى الآخرين، يجب إعطاء محاليل وريدية ناقصة التوتر (دكستروز 5، محلول ملحي نصف نظامي، محلول ملحي ربع نظامي) لتصحيح فرط صوديوم الدم. إن المحتوى المائي في هذه السوائل يختلف حسب تركيز الشوارد. على سبيل المثال، 1 لتر من محلول دكستروز 5 يعادل بشكل رئيسي 1 لتر من الماء الحر، لأن كامل الغلوكوز يكون قد استقلب في الأصل. لكن 1 لتر من محلول ملحي نصف نظامي أو ربع نظامي يحوي 500 أو 750 مل من الماء الحر، بالترتيب. بالإضافة إلى ذلك، عندما تتم إضافة منحلات أخرى (مثل البوتاسيوم والمغنزيوم) إلى السوائل الوريدية، يجب أخذ مساهمتها في تواتر السائل المعطى بعين الاعتبار. يؤدي إعطاء المحاليل التي تكون ناقصة التوتر نسبة للبول إلى تصحيح فرط صوديوم الدم.

يمكن استخدام تركيز صوديوم المصل كدليل في تعويض الماء الحر باستخدام المعادلة التالية:

العوز المائي = 0.6 × وزن الجسم (كغ) × [1 - ($Na^+/140$)]

حيث أن $Na^-$ = صوديوم البلاسما ووزن الجسم (كغ) = وزن الجسم المقاس عند وجود التجفاف.

لقد تمت مناقشة معالجة فرط البيلة التفهة المركزية في الفصل 64.

كما في حالة مرضى نقص صوديوم الدم، يعتبر معدل تصحيح فرط صوديوم الدم أمراً هاماً. في فرط الصوديوم المزمن (>36-48 ساعة)، يقوم الدماغ بإنتاج مواد ترفع من الحلولية داخل الخلايا وبالتالي تنقص من انكماش الخلية. لذلك، يؤدي التصحيح السريع لحلولية البلاسما إلى انحراف الماء نحو المكون داخل الخلوي مفرط التوتر نسبياً وقد يؤدي إلى وذمة دماغية. وكقاعدة عامة، يجب تصحيح فرط صوديوم الدم خلال 48 ساعة بمعدل لا يتجاوز 0.5 ميلي مكافئ/ل/ساعة، أي 12 ميلي مكافئ/ل/يوم.

## اضطرابات توازن البوتاسيوم:

يحتوي جسم الإنسان على 3500 ميلي مكافئ تقريباً من البوتاسيوم. وبالتركيز الطبيعي له 3.5-5 ميلي مكافئ/ل، يكون السائل خارج الخلوي حاوياً على 70 ميلي مكافئ من البوتاسيوم (أي 2٪ فقط من احتياطي الجسم الكلي). واستجابة لتحميل البوتاسيوم الطعامي، تحدث حركة سريعة للبوتاسيوم لإزالته من المسافة خارج الخلايا وتكون ضرورية لمنع فرط بوتاسيوم الدم المهدد للحياة. على سبيل المثال، عند وجود آلية للاستقرار، إذا تناول شخص ما 50 ميلي مكافئ من البوتاسيوم مع الطعام في وجبة واحدة (إن الوجبة الأمريكية اليومية المعتدلة تحوي 100-120 ميلي مكافئ من البوتاسيوم يومياً). يمكن أن يرتفع بوتاسيوم الدم إلى حوالي 7 ميلي مكافئ/ل (بفرض أن الحجم خارج الخلوي هو 14 لتر مع كون المستوى القاعدي لبوتاسيوم الدم 4 ميلي مكافئ/ل). لذلك، يكون التكيف الأولي مع تحميل البوتاسيوم هو إعادة التوزيع السريع للبوتاسيوم من المسافة خارج الخلايا إلى داخل الخلايا. وتوجد هرمونات عديدة تسبب حركة البوتاسيوم إلى داخل الخلايا منها الأنسولين والألدوسترون والكاتيكول أمينات. وتشكل الحالة الحامضية القلوية للمريض عاملاً محدداً آخر لتركيز بوتاسيوم المصل. ربما بسبب التبادل بين البوتاسيوم والهيدروجين عبر الخلايا. ويرتبط التأثير الأكبر على تركيز بوتاسيوم المصل مع الحماض الاستقلابي المتعلق بالحموض المعدنية. تكون النفوذية الخلوية للشوارد السلبية في الحموض المعدنية منخفضة، وبالتالي يتحرك الهيدروجين دون شريك نسبياً إلى داخل الخلايا. بالمقابل، لا يؤدي الحماض الاستقلابي الناجم عن الحموض العضوية (مثل حمض اللبن والحموض الكيتونية) إلى حدوث فرط بوتاسيوم الدم. حيث أن الشوارد السلبية في هذه الحموض تكون نفوذة نسبياً وترافق الهيدروجين إلى داخل الخلية. تؤدي هذه الحالة إلى إنقاص الممال الكهربائي الكيماوي الذي يحدد تدفق البوتاسيوم.

رغم أن هذه الآليات تؤثر على توزيع البوتاسيوم بين حجرات سوائل الجسم، لكن تبرز الحاجة إلى آليات أخرى تحافظ على التوازن الكلي للبوتاسيوم. يتناول الناس عادة حوالي 100 ميلي مكافئ من البوتاسيوم يومياً، ويتم إطراح القسم الأعظم منها عبر الكليتين. وتكون الآلية الأساسية في الإفراز الأنبوبي البعيد هي حركة البوتاسيوم داخل الخلوي من الخلية الرئيسية إلى داخل لمعة الأنبوب حسب الممال الكهربائي الكيماوي. وتؤدي العوامل التي تعزز هذا الممال إلى تحسين إطراح البوتاسيوم. وتتضمن هذه العوامل كلاً من معدل الجريان الأنبوبي والتسليم القاصي للصوديوم ووجود شوارد سلبية سيئة عود الامتصاص في السائل الأنبوبي، والتحريض بالألدوسترون.

تشكل نسبة البوتاسيوم خارج الخلايا إلى البوتاسيوم داخل الخلايا الكمون الغشائي أثناء الراحة في الخلية. لذلك، يترافق فرط البوتاسيوم أو عوز البوتاسيوم مع تبدلات في الكمون الغشائي أثناء الراحة، الأمر الذي يكون مسئولاً عن معظم الأعراض والموجودات في هذه الآفات.

## المقاربة التشخيصية:

يجب الحصول على قصة مفصلة مع التأكيد على حمية المريض واستخدام الأدوية والمسهلات. يجب استبعاد فرط البوتاسيوم وعوز البوتاسيوم الكاذب. وبالإضافة إلى شوارد ومغنزيوم المصل، يجب الحصول على شوارد وحلولية البول. وتكون الخطوة التالية هي تحديد فيما إذا كان تسليم البوتاسيوم الكلوي غير الطبيعي يلعب دوراً في حدوث المرض. ويمكن تحقيق ذلك عبر قياس إطراح البوتاسيوم في بول 24ساعة. في فرط بوتاسيوم الدم خارج الكلوي، يكون إطراح البوتاسيوم الكلوي أكثر من 200 ميلي مكافئ/يوم، وإذا كان عوز البوتاسيوم ناجماً عن خسارة خارج كلوية، يكون إطراح البوتاسيوم الكلوي أقل من 20 ميلي مكافئ/ يوم. هنالك طريقة بديلة لقياس إطراح البوتاسيوم الأنبوبي البعيد (الذي هو الجزء الرئيسي في البوتاسيوم البولي النهائي) هي

المـال البوتاسـي عـبر الأنبوبـي *transtubular potassium gradient* (TTKG). ويمكن التعبير عنه كما يلي:

= TTKG

(بوتاسيوم البول × حلولية المصل) /(حلولية البول × بوتاسيوم المصل)

في فرط بوتاسيوم الدم، تنعكس الاستجابة الكلوية المناسبة في TTKG يتراوح بين أكثر من 8-10، وفي عوز بوتاسيوم الدم مع محافظة كلوية مناسبة على البوتاسيوم. يكون TTKG بشكل عام أقل من 2. إن أي اختلاف لهذه القيم يشير إلى وجود ضعف كلوي في تسليم البوتاسيوم يساهم في المشكلة البوتاسية. ولا تعتبر هذه المعادلة مفيدة في حالات يكون فيها البول ذو حلولية منخفضة نسبة للبلاسما.

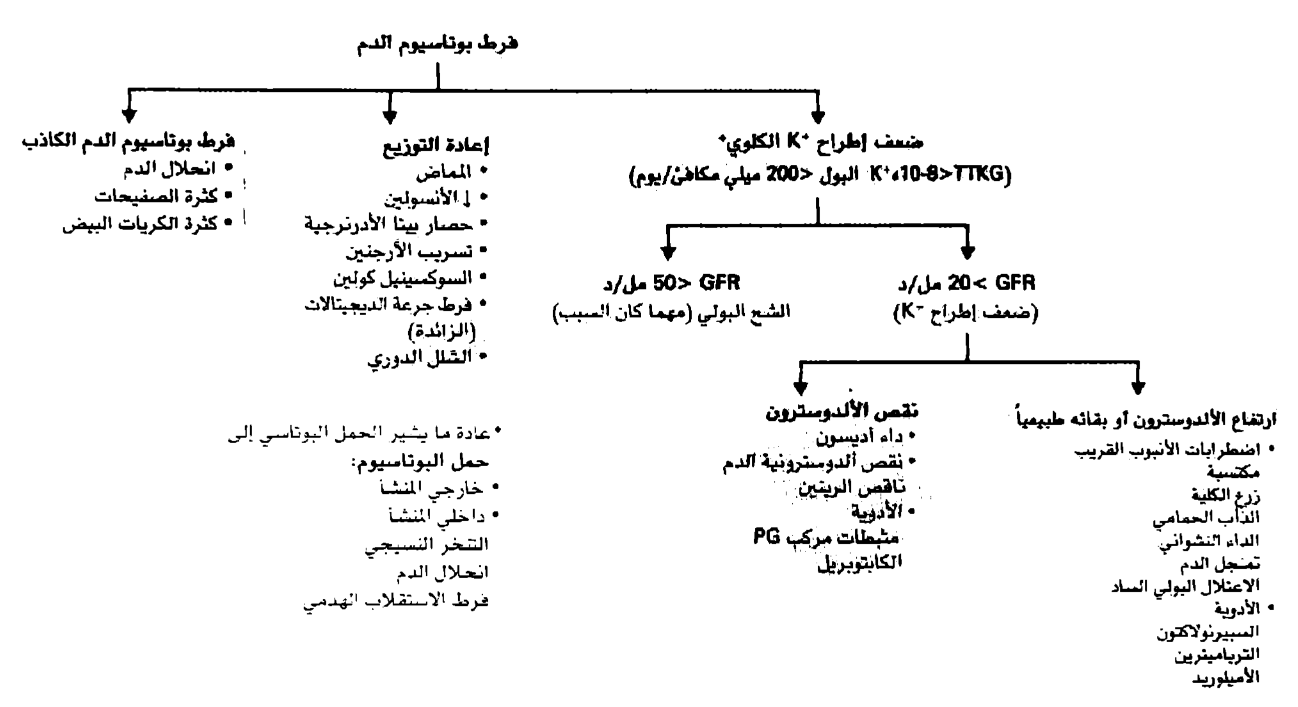
## فرط بوتاسيوم الدم:

تعتبر نسبة تركيز البوتاسيوم داخل الخلوي إلى خارج الخلوي المحدد الرئيسي لكمون الراحة في الغشاء الخلوي. ومع زيادة تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا، يزول استقطاب الغشاء الخلوي جزئياً. وتتناقص النفوذية للصوديوم، وتنخفض القدرة على إحداث كمون عمل جديد. في النسيج العضلي، يكون هذا التبدل مسئولاً عن الضعف العضلي والشلل. وفي القلب، يتظاهر فرط البوتاسيوم بتبدلات في تخطيط القلب الكهربائي. وتتضمن هذه التبدلات موجات T مؤنفة. وتناقص سعة أو غياب موجات P ومركب QRS عريض وبطء قلب جيبي وشذوذات نقل.

تظهر في الشكل 26-6 مقاربة فيزيولوجية مرضية لأسباب فرط بوتاسيوم الدم. إن تقنيات بزل الوريد phlebotomy العنيفة يمكن أن تؤدي إلى انحلال الكريات الدموية الحمراء، وهي عملية تؤدي إلى تحرير البوتاسيوم داخل الخلوي ضمن عينة المصل. كما أن زيادة الصفيحات thrombocytosis (>1000000/مكرولتر) وزيادة الكريات البيض leukocytosis (>60000/مكرولتر) قد ترافق أيضاً فرط بوتاسيوم الدم الكاذب. ويمكن تمييز هذه الآفات بسرعة عبر تحديد تركيز البوتاسيوم في المصل والبلاسما. ويكون فرط البوتاسيوم الحقيقي موجوداً إذا كان الاختلاف بين هذه القيم أقل أو يساوي 0.2 ميلي مكافئ/ل.

لا يؤدي القصور الكلوي المزمن إلى فرط بوتاسيوم الدم ما لم يكن متقدماً، مع GFR يتراوح بين أقل من 10-15 مل/د. وبالتالي، يكون فرط بوتاسيوم الدم في القصور الكلوي المزمن ناجماً عادة عن ضعف أنبوبي بعيد في إفراز البوتاسيوم أكثر منه ضعف في GFR، كما يظهر في الشكل 26-6. ويؤدي فشل زيادة ألدوسترون البلاسما عبر إعطاء موجهات القشر أو الفوروسامايد إلى تأكيد تشخيص عوز الألدوسترونية ناقص الرينين. وقد يلعب عوز البروستاغلاندينات دوراً في إمراضية هذه الآفة. إن تحديد استجابة بوتاسيوم البول إلى جرعة واحدة من ستيروئيد قشري معدني (مثل 9-ألفا- فلودروكورتيزون) قد يكون مفيداً في تمييز عوز الألدوسترونية عن المقاومة للألدوسترون. في حالة المقاومة للألدوسترون، لا تحدث زيادة في إطراح البوتاسيوم بولياً استجابة لهذا العنصر.

تعتمد معالجة فرط بوتاسيوم الدم على إلحاح الموجودات السريرية. إذا كان توقف القلب وشيك الحدوث، تكون أسرع طريقة لعكس تأثيرات فرط البوتاسيوم هي استعادة الكمون الغشائي الطبيعي. يقوم الكالسيوم بمعاكسة التأثيرات الغشائية لفرط بوتاسيوم الدم. ويمكن أن يؤمن حماية سريعة للجهاز الناقل القلبي. لكن هذه الحماية تبقى قصيرة العمر ويجب أن تشارك مع معالجات أخرى بغرض خفض تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا. إن توزيع البوتاسيوم إلى داخل القسم داخل الخلايا عبر إعطاء بيكربونات الصوديوم، أو مماثلات بيتا 2 الأدرينرجية، أو الأنسولين، يؤدي إلى تناقص سريع في




**الشكل 26-6**: مقاربة تشخيصية لفرط بوتاسيوم الدم. GFR = معدل الرشح الكبي. PG = البروستاغلاندين. TTKG = المال البوتاسي عبر الأنبوبي.

تركيز البوتاسيوم المصلي. ويعتبر الهدف الأساسي للمعالجة هو الإزالة النهائية للبوتاسيوم من الجسم. إن الراتنجات التبادلية (مثل سلفونات بولي استرين الصوديوم) يمكن أن تعزز طرح البوتاسيوم عبر السبيل المعدي المعوي. ويمكن إجراء محاولات لتعزيز الإطراح البولي للبوتاسيوم عبر تحسين تسليم الصوديوم للأنبوب البعيد بواسطة بيكربونات الصوديوم وإعطاء مدرات العروة. في النهاية، يمكن استخدام التحال الدموي dialysis لطرح الزائد من البوتاسيوم خارج الخلوي. ومن أجل التدبير طويل الأمد لمرضى عوز الألدوسترون، يمكن استخدام مستحضر فموي للستيروئيدات القشرية المعدنية. ويجب أن يقوم الطبيب بتمييز وإيقاف أي دواء مذنب قد يساهم في فرط بوتاسيوم المريض.

## عوز بوتاسيوم الدم:

حيث أن البوتاسيوم هو الشاردة الإيجابية الأكثر غزارة داخل الخلايا. يؤدي عوز البوتاسيوم إلى مجال واسع جداً من الشذوذات. على سبيل المثال، إن انحلال العضلات المخططة rhabdomyolysis والدقاق غير الحركي adynamic ileus يرافقان عوز بوتاسيوم الدم. يؤدي عوز البوتاسيوم المزمن إلى تحريض العطش وقد يسبب بيلة تفهة كلوية. لكن الشذوذات الأكثر شيوعاً تكون مرتبطة بالجهاز القلبي الوعائي. في الحالة النموذجية، يترافق عوز البوتاسيوم مع تسطح موجات P وتطور موجات U. وتكون أكثر الشذوذات إلحاحاً هي ترافقها مع اللانظميات، خاصة لدى مرضى يتناولون المركبات الديجيتالية. قد يؤدي عوز البوتاسيوم (عبر تحريض تركيب الأمونيا الكلوي) إلى زيادة سوء الاعتلال الدماغي الكبدي لدى مرضى التشمع الكبدي.

يظهر في الشكل 26-7 مقاربة تشخيصية لعوز بوتاسيوم الدم. وكما في فرط البوتاسيوم، يمكن أن يحدث عوز بوتاسيوم كاذب مع حالات زيادة الكريات البيض (>60000/مكرولتر) وينجم عن القنص الفعال للبوتاسيوم من قبل الخلايا البيضاء في المصل. ينجم عوز البوتاسيوم الحقيقي عن إعادة التوزيع أو فقدان البوتاسيوم خارج الكلوي أو نقص القنص أو فقدان البوتاسيوم الكلوي. وحيث أن 2٪ فقط من البوتاسيوم الكلي في الجسم يتوزع في القسم خارج الخلوي. لذلك يمكن لقياسات البوتاسيوم في المصل آن لا تعكس بشكل صحيح المخزون الكلي في الجسم. وفي الحقيقة، يمكن أن يحدث عوز للبوتاسيوم رغم كون المخزون الكلي في الجسم طبيعي. ويحدث ذلك عندما يتحرك البوتاسيوم من المسافة خارج الخلايا إلى المسافة داخل الخلايا. ويعتبر كلاً من فرط الكاتيكول أمينات الجائلة في الدوران وإعطاء الألدوسترون والقلاء أسباباً رئيسية لإعادة توزع البوتاسيوم من خارج الخلايا إلى داخلها. ويعتبر إعادة توزع البوتاسيوم هام بشكل خاص في السير السريري لاحتشاء العضلة القلبية وتسارع الداء الرئوي الانسدادي المزمن. حيث يكون هؤلاء المرضى ميالين للإصابة باضطرابات النظم بشكل خاص، لأن فرط الكاتيكول أمينات (استجابة للشدة أو حاصرات بيتا-2) يؤدي إلى نقل البوتاسيوم ضمن سير استنزاف البوتاسيوم الكلي في الجسم بسبب استخدام المدرات المتكرر.

يعتبر، لدى مرضى عوز البوتاسيوم، كلاً من قياس الحالة الحمضية القلوية، وتقرير وجود أو غياب ارتفاع الضغط، وقياس

نقص بوتاسيوم الدم

قلاء استقلابي

حماض استقلابي

توازن حمضي قلوي طبيعي

فقدان $K^+$ الكلوي
($K^+$ البول >20 ميلي مكافئ/يوم وTTKG >2)
- حماض انبوبي كلوي
- حماض عضوي (حماض لبني وكيتوني)
- مثبطات الكاربونيك إنهيدراز

فقدان خارج الكلية
($K^+$ البول <20 ميلي مكافئ/يوم وTTKG < 2
- الإسهال
- سوء استخدام الملينات

فقدان خارج الكلية
- نقص الوارد (القمه العصبي)
- سوء استخدام الملينات

إعادة التوزيع
- فرط الكاتيكول أمينات
- القلاء
- الشلل الدوري ناقص البوتاسيوم
- إعطاء الأنسولين
- الانسمام بالباريوم

كلور البول >20 ميلي مكافئ/ل

$K^+$ البول >20 ميلي مكافئ/ل
- إقياء
- مدرات

ارتفاع ضغط الدم
- فرط الألدوسترونية
- ارتفاع ضغط أساسي مع استخدام المدرات
- فرط كورتيزون الدم
- فرط واضح في الستيروئيدات القشرية المعدنية (تناول الليكور، متلازمة ليدل)

ضغط دموي طبيعي
- متلازمة بارتر
- المدرات

**الشكل 26-7**: مقاربة تشخيصية لعوز بوتاسيوم الدم. TTKG= المال البوتاسي عبر الأنبوبي.

بوتاسيوم وكلور البول مفيداً في تضييق الاحتمالات التشخيصية. ولدى مرضى سوء استعمال المدرات (عادة مرضى اضطرابات الأكل). يكون تركيز الصوديوم والكلور في البول عالياً بوجود قلاء استقلابي. وهو شكل مشابه لما يشاهد في متلازمة بارتر Bartter (التي تشكل آفة نادرة يضطرب فيها عود امتصاص كلور الصوديوم الأنبوبي الكلوي البدئي). في هذه الحالة، قد يكون من الضروري إجراء مسح للبول بحثاً عن المدرات بغية وضع التشخيص. بالمقابل، يتميز مرضى الإقياءات الزائفة بانخفاض تركيز الكلور في البول. كما أن مرضى سوء استخدام المسهلات يتميزون بانخفاض تراكيز الصوديوم والكلور في البول، مع حماض استقلابي أو تكون الحالة الحامضية القلوية طبيعية. يؤدي حمض الغليسيريزيك (وهو مكون فعال في السوس) إلى حصر 11-بيتا - ديهيدروجيناز (وهو أنزيم يحمي مستقبل الستيروئيدات القشرية المعدنية من الستيروئيدات القشرية السكرية في الحالة الطبيعية). ويؤدي ذلك إلى تفعيل غير منظم لمستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية في النفرون البعيد.

يجب دوماً إجراء قياس لمغنزيوم المصل لدى أي مريض مصاب بنقص بوتاسيوم الدم. ويعتبر عوز البوتاسيوم المترافق مع عوز مغنزيوم الدم مقاوماً للمعالجة ما لم يتم تصحيح عوز المغنزيوم المرافق. وبتحديد العوامل التي تقرر تحرك البوتاسيوم عبر الغشاء، قد يكون من الصعب حساب الضعف الصافي في مقدار البوتاسيوم و عند إجراء الحساب لرجل يزن 70 كغ بالاعتماد على تركيز المصل يحدث فقدان لـ100-200 ميلي مكافئ في بوتاسيوم الجسم الكلي عندما ينخفض التركيز في المصل من 4-3 ميلي مكافئ/ل. وعند أقل من 3 ميلي مكافئ/ل، كل انخفاض بمقدار 1 ميلي مكافئ/ل في تركيز بوتاسيوم المصل يعكس فقداناً إضافياً لـ 300-400 ميلي مكافئ في بوتاسيوم الدم الكلي. يجب معالجة عوز بوتاسيوم الدم بإعطاء معيضات البوتاسيوم عن طريق الفم. ويجب استخدام التعويض الوريدي بالبوتاسيوم فقط في حالات إسعافية كما لدى مرضى اللانظميات أو الانسمام الديجيتالي وعدم تحمل الصيغ الفموية لدى مرضى الدقاق اللاحركي. ويجب أن لا تتجاوز كمية تسريب البوتاسيوم وريدياً 10 ميلي مكافئ/ساعة بشكل عام، ويمكن فقط تحت المراقبة المستمرة لتخطيط القلب الكهربائي زيادة معدل إعطاء البوتاسيوم إلى 20 ميلي مكافئ/ساعة. ويمكن علاج عوز البوتاسيوم المرافق للمعالجة طويلة الأمد بالمدرات عبر إضافة مدر حاصر للبوتاسيوم.

## شذوذات التوازن الحمضي القلوي:

تؤدي معظم العمليات الاستقلابية الحاصلة في الجسم إلى إنتاج الحمض. ويكون المصدر الأكبر لإنتاج الحمض داخلي المنشأ من الاستقلاب الهدمي catabolism للغلوكوز والحموض الدسمة إلى ثاني أوكسيد الكربون والماء أو (بشكل فعال) حمض الكاربونيك. ويبلغ مقدار إنتاج الحمض الطيار يومياً حوالي 22.000 ميلي مكافئ من الهيدروجين ويتم إطراحه بشكل فعال من الرئتين، تقوم الرئتان بإطراح ثاني أكسيد الكربون المتشكل من تنفس الخلايا. كما أن كلاً من الاستقلاب الخلوي للحموض الدسمة الحاوية على الكبريت، وأكسدة البروتينات الفوسفورية والشحوم الفوسفورية، وتدرك البروتينات النووية، والاحتراق غير الكامل للسكريات والحموض الدسمة. كل ذلك يؤدي إلى تشكل حموض معينة غير طيارة. إن حوالي 1 ميلي مكافئ/كغ من وزن الجسم من الهيدروجين يتم إنتاجه عبر هذه العمليات يومياً. ومن العوامل الرئيسية المنظمة للتبدلات في معدل التهوية الدقيقة نذكر التبدلات المفاجئة في pH السائل الدماغي الشوكي أو الـ pH الشرياني.

يبلغ التركيز الطبيعي للهيدروجين في الدم الشرياني حوالي 40 ميلي مكافئ/ل. ويتعادل مع pH 7.40. ويتم الحفاظ على هذا التركيز ثابتاً عادة بالرغم من التبدلات في قنص الحمض داخل وخارجي المنشأ. حيث يتم فوراً تعديل الحمل الحمضي بواسطة الدوارئ الدورانية وداخل الخلوية. إن سعة هذه الأجهزة الدارئة محدودة. لذلك يمكن استنزافها بسرعة من قبل الإنتاج الحمضي داخلي المنشأ الطبيعي. وبالتالي يجب أن تكون آليات إطراح الحمض فعالة للحفاظ على التوازن الحمضي القلوي. يتأثر إطراح الحمض غير الطيار عبر الكليتين.

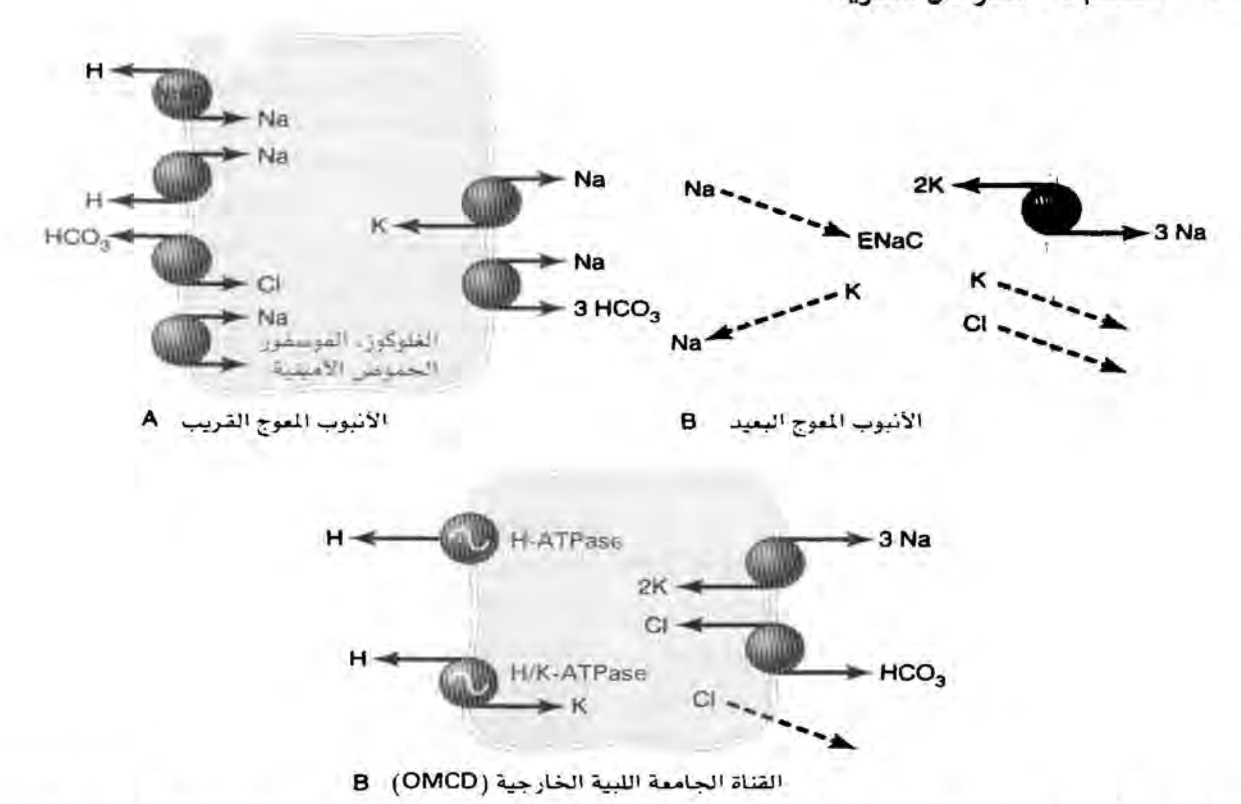
### إطراح شاردة الهيدروجين كلوياً:

تساهم الكليتين في الاستقرار الحمضي القلوي عبر استصلاح 4500 ميلي مكافئ من البيكربونات المرتشحة في الكبب يومياً وعبر إنتاج بيكربونات جديدة تعوض مخازن الدوارئ في الجسم. يتم تحقيق هذه الوظائف عبر إفراز الهيدروجين من مختلف أقسام النفرون (الشكل 26-8). يتم عود امتصاص المجموعة الكبيرة من البيكربونات المرتشحة في الأنبوب القريب. وبالمقارنة مع الأنبوب البعيد. يعتبر الأنبوب القريب جهاز عود امتصاص عالي الفعالية للبيكاربونات ينجم عن وجود أنزيم كاربونيك إنهيدراز في الغشاء اللمعي. ويقوم هذا الأنزيم في الغشاء اللمعي بتقويض سريع لعملية نزع هيدروجين حمض الكربونيك التي تحوله إلى ثاني أكسيد الكربون والماء، وبالتالي يحافظ على فعالية إفراز الهيدروجين في الأنبوب القريب. يفتقد الأنبوب البعيد إلى هذا الأنزيم اللمعي ويملك فقط كاربونيك إنهيدراز هيولي. مما يقلل من قدرته على استصلاح البيكربونات. يزداد معدل عود امتصاص البيكربونات بتأثير كلاً من استنزاف الحجم، وزيادة الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون $P_{CO_2}$ (كما يشاهد في الحماض التنفسي المزمن)، وعوز بوتاسيوم الدم. بالمقابل، يؤدي تمدد الحجم أو تناقص $P_{CO_2}$ إلى خفض معدل عود امتصاص البيكربونات من الأنبوب القريب.

يعتبر الأنبوب البعيد مسئولاً عن استصلاح ما تبقى من البيكربونات المرتشحة. ويجب أن يقوم أيضا بإطراح الهيدروجين بمقادير مساوية كمياً لإنتاج الحمض غير الطيار. ويتم تحقيق إطراح الهيدروجين عبر إفرازه إلى الأنبوب البعيد. كما أن الأسس غير العضوية لإنتاج الحمض غير الطيار (مثل الفسفور) ترتشح في الكبب ويعاد امتصاصها بشكل قليل ضمن النفرون. هذه الأسس الثابتة (مع الأمونيا المنتجة من خلايا الأنبوب القريب) يمكن أن تقتنص وبشكل فعال الهيدروجين المفرز في السائل الأنبوبي لإطراحه في البول. إن كلاً من الألدوسترون و$P_{CO_2}$ يمكن أن يؤثر على الإفراز البعيد للهيدروجين.

### تقييم الحالة الحمضية القلوية:

إن الخطوة الأولى في تقييم المشاكل الحمضية القلوية هي الحصول على قياس لغازات الدم الشرياني وتراكيز شوارد المصل (الشكل 26-9). يتضمن قياس غازات الدم الشرياني كلاً من الـ pH، والضغط الجزئي للأكسجين، والـ $P_{CO_2}$. من ثم يتم حساب تركيز البيكربونات




**الشكل 26-8**: الآليات الكلوية لإفراز شاردة الهيدروجين. *A*: الأنبوب القريب يكون مسئولاً عن عود امتصاص الغالبية من البيكربونات المرتشحة. *B*: يكون إفراز شاردة الهيدروجين في النفرون البعيد مسئولاً عن استصلاح كميات إضافية من البيكربونات بالإضافة إلى معايرة الشوارد السالبة غير العضوية ($A^-$).

باستخدام معادلة هاندرسون - هاسلباخ، والتي تربط الـ pH طردياً مع تركيز البيكربونات وعكسياً مع $P_{CO2}$. وبسبب وجود القليل من ثاني أكسيد الكربون المنحل في المصل، لذلك يكون ثاني أكسيد الكربون الكلي الذي يتم الحصول عليه مع شوارد المصل قياساً فعالاً لتركيز بيكربونات المصل. وقد تكون هذه القيمة المقاسة مختلفة عن القيمة المحسوبة على قياس لعينة غازات دموية متزامن. لكن هذا الاختلاف لا يتجاوز 2 ميلي مكافئ/ل. ويمكن تقييم صحة قياس غازات الدم أكثر بتطبيق تركيز البيكربونات و$P_{CO2}$ المقاسة إلى معادلة هاندرسون -هاسلباخ:

$$[HCO_3^-]/P_{CO2} \times 24 = [H^+]$$

بالاعتماد على pH وPCO2 وبيكربونات المصل، يمكن وضع الحد الأدنى من التشخيص التفريقي، كما يظهر في الشكل 26-9. بعد ذلك، يجب إجراء قياس للاستجابة المعاوضة وفجوة الشوارد. وإذا كانت معاوضة ضعف حمضي قلوي بدئي عملية غير مناسبة، عندها يجب الشك بآفة حمضية قلوية مختلطة. ويؤمن وجود قيمة طبيعية للـ pH في المصل بالاشتراك مع قيم غير طبيعية للـ $P_{CO2}$ وبيكربونات المصل دليلاً آخر على وجود آفة حمضية قلوية مختلطة. تفيد فجوة الشوارد (راجع الشكل 26-9) في المقاربة التشخيصية للحماض الاستقلابي. عندما يضاف حمض عضوي (مثل حمض اللبن) إلى حجرة السائل خارج الخلوي، ينخفض تركيز البيكربونات حيث تتم عملية درئ للحمض. وتزداد فجوة الشوارد مع تراكم القلوية عضوية المنشأ، وبمقادير كمية. يجب أن تكون الزيادة في فجوة الشوارد مساوية للتناقص في تركيز البيكربونات. وبالتالي، بإضافة الفرق بين فجوة الشوارد المحسوبة والطبيعية إلى تركيز البيكربونات المسيطر، يمكن الحصول على تركيز بيكربونات بدئي starting. يشير ارتفاع تركيز البيكربونات البدئي غير الطبيعي إلى وجود قلاء استقلابي متزامن.

## الحماض الاستقلابي:

يتميز الحماض الاستقلابي metabolic acidosis بانخفاض في تركيز بيكربونات المصل. وتحدث هذه الآفة عبر إطراح السوائل الحاوية على البيكربونات أو استخدام البيكربونات كدوارئ من الحموض. وفي الحالة الأخيرة، قد تؤثر طبيعة المادة القلوية على تركيب الشوارد. لذلك، يعتبر تقرير وجود حماض استقلابي باستخدام فجوة الشوارد أمراً ملائماً (الجدول 26-6).

يتميز الحماض الاستقلابي بفجوة شوارد طبيعية مهما كانت خسارة البيكربونات الكلية كبيرة. قد تحدث هذه الحالة بسبب فشل الكليتين في عود امتصاص أو إعادة إنتاج البيكربونات، أو الفقدان خارج الكلوي للبيكربونات، أو إعطاء مقادير عالية من مواد تشابه حمض كلور الماء. لذلك، يعتبر فقدان البيكربونات الهضمي والحماض الأنبوبي الكلوي (RTA) أسباباً رئيسية لحماض ذو فجوة شوارد طبيعية.

يتم تعريف فجوة الشوارد البولية عبر المعادلة التالية:

فجوة الشوارد البولية

= فجوة الشوارد الإيجابية غير المقاسة - الشوارد السلبية غير المقاسة

$= [Na^+ + K^+] - Cl^-$

التقييم الحمضي القلوي

احصل على: a) غازات دم شرياني (ABG)
b) شوارد الدم

الخطوة I: تحقق من صحته
a) $CO_2$ على قياس الشوارد يجب أن يكون أعلى من $HCO^-_3$ على ABG بحوالي 2 ميلي مكافئ/ل
b) عند اللازم استخدم معادلة هندرسون

الخطوة II: احصل على التشخيص الأساسي
حماضية / قلوية — a) انظر إلى pH
استقلابية / تنفسية — b) قارن مع $Pco_2$ أو $HCO^-_3$

الخطوة III: حدد كونه بسيط أو مركب عبر:

1) استخدام التعويضات

تنفسي:
الحماض:
- حاد: 1 ميلي مكافئ/ل $HCO^-$ لكل 10 ملمز $CO_2$
- 0.8 ميلي مكافئ/ل $[H^+]$ لكل 10 ملمز $CO_2$
- مزمن: 3.5 ميلي مكافئ/ل $HCO^-$ لكل 10 ملمز $CO_2$

القلاء:
- حاد: 2 ميلي مكافئ/ل $HCO^-$ لكل 10 ملمز $CO_2$
- 0.8 ميلي مكافئ/ل $[H^+]$ لكل 10 ملمز $CO_2$
- مزمن: 5 ميلي مكافئ/ل $HCO^-$ لكل 10 ملمز $CO_2$

استقلابي:
الحماض: $Pco_2 = 1.5\ (HCO^-_3) + 8 \pm 2$ أو $\Delta Pco_2 = (\Delta HCO^-_3) \pm 2$
القلاء: $Pco_2 = 0.6\ \Delta HCO^-_3$ أو $Pco_2 = 0.9\ (HCO^-_3) + 9$

2) حساب فجوة الشوارد (AG)
$AG = Na^+ - (HCO^-_3 + Cl^-)$
(الطبيعي = 12 ± 2 (8-16))

3) ابحث عن القلاء الاستقلابي مع Δ فجوة الشوارد
a) $\Delta AG = Ag_{المقيس} - AG_{الطبيعي}$
b) $\Delta AG + HCO^-_3 = (HCO^-_3)$ البدئي
c) عادة ما يشير $HCO^-_3$ البدئي المرتفع بشكل شاذ إلى قلاء استقلابي

$$[H^+] = \frac{24 \times CO_2}{HCO_3}$$

حساب تركيز شاردة الهيدروجين من PH

Δ 0.3

| pH | 7.1 | 7.2 | 7.3 | 7.40 | 7.5 | 7.6 | 7.7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $[H^+]$ | 78 | 60 | 50 | 40 | 32 | 26 | 20 |

x 1.25 ←    → x 0.8

التبدل في PH بمقدار 0.3 سوف يضاعف أو ينقص $[H^+]$ إلى النصف.
وضمن حدود ضيقة، يكون التبدل 0.01 في PH معادلاً لتبدل 1 ميلي مكافئ/ل في $[H^+]$

الشكل 26-9: مخطط لتقييم الاستقرار الحمضي القلوي.

تفيد هذه المعادلة في تقييم مرضى الحماض الذي يتميز بفجوة شوارد طبيعية. يؤمن الاختبار مشعراً تقريبياً لإطراح الأمونيا بولياً، كما تقاس بفجوة الشوارد البولية السلبية. وبالتالي، سوف تكون استجابة كلية طبيعية هي فجوة شوارد بولية سلبية. وعادة تكون ضمن المجال 30-50 ميلي مكافئ/ل. في مثل هذه الحالة، يكون الحماض ناجماً عادة عن خسارة هضمية أكثر منه آفة كلوية.



الجدول 26-6: أسباب الحماض الاستقلابي

**فجوة شوارد طبيعية:**
- خسارة البيكربونات
  - خارج كلوية
    - نزح الأمعاء الدقيقة
    - الإسهال
  - كلوية
    - الحماض الأنبوبي الكلوي القريب
    - مثبطات الإينهيدراز كربونيك
    - فرط نشاط جارات الدرق البدئي
- فشل إنتاج البيكربونات
- الحماض الأنبوبي الكلوي البعيد
- عوز الألدوستيرون
  - داء أديسون
  - عوز الألدوستيرونية ناقص الرينين
- عدم الحساسية للألدوستيرون
  - الداء الكلوي الخلالي
  - معاكسات الألدوستيرون
- مفاغرة حالبية دقاقية (مثانة دقاقية)
- أملاح حامضية
  - كلور الأمونيوم
  - هيدروكلورايد الأرجينين أو الليسين
- الداء السكري (طور الشفاء)

**فجوة شوارد واسعة:**
- تناقص إطراح الحموض
  - القصور الكلوي
- فرط إنتاج الحموض
  - الحماض الكيتوني
    - السكري
    - الكحولي
    - الصيامي
  - الحماض اللبني
  - تناول السموم
    - الميتانول
    - غليكول الإيتانول
    - الساليسيلات

تظهر في الجدول 26-6 لائحة بأسباب الحماض المتميز بفجوة شوارد واسعة. في القصور الكلوي، تكون المكونات غير العضوية (مثل الفوسفات والسلفات) هي المساهمات الأساسية في زيادة فجوة الشوارد anion gap. كذلك تتراكم المكونات العضوية لدى مرضى الوظيفة الكلوية الناقصة. ينجم الحماض الكيتوني عن تسارع حل الشحوم وإنشاء الكيتون (الناجم عن عوز الأنسولين النسبي). وقد يحدث هذا الاضطراب لدى مرضى الداء السكري الذين لديهم عوز مطلق لإنتاج الأنسولين. كما ينتج الحماض الكيتوني الكحولي والصيامي عن تثبيط إفراز الأنسولين داخلي المنشأ والذي ينجم عن عدم كفاية تناول السكريات. بالإضافة إلى ذلك، في الحماض الكيتوني

الكحولي. تساهم المقاومة للأنسولين في إنتاج الكيتون. تنجم متلازمة الحماض اللبني عن ضعف التنفس الخلوي. وتنتج اللاكتات من إرجاع البيروفات في العَضَلات وكريات الدم الحمراء وأنسجة أخرى كنتيجة لحل الغليكوجين لا هوائياً. وفي حالات تناقص الاستقلاب التأكسدي، تحدث زيادة في حمض اللبن. تساهم هذه الحالة اللاهوائية في تأمين تحويل الحموض الكيتونية إلى الشكل المرجع لها. بيتا - هيدروكسي بوتيرات. يكون تفاعل النيتروبروسايد (الذي يستقلب هدمياً بتأثير الحموض الكيتونية الأسيتوأسيتات والأسيتون) غير فعال ضمن سير الحماض اللبني. يحدث الحماض اللبني بشكل أكثر شيوعاً في آفات تتميز بعدم كفاية تأمين الأكسجين للأنسجة. كما في الصدمة وتجرثم الدم ونقص الأكسجة المستمر. كما أن هنالك ذيفانات معينة تبدل بشكل كافٍ من وظيفة المتقدرات وقد تحدث حالة لا هوائية فعالة. وقد تستقلب بعض هذه الذيفانات إلى حموض عضوية يمكن أن تساهم في حدوث الحماض الذي يتميز بفجوة شوارد كبيرة. يستقلب الميتانول بواسطة أنزيم ديهيدروجيناز الكحول ليشكل حمض الفورميك. كما يستقلب غليكول الإيتلين إلى حموض الأوكساليك والغليكوليك. وتعتبر الساليسيلات بحد ذاتها مواد حامضية قد تسبب حماضاً يتميز بفجوة شوارد واسعة.

تعتمد معالجة الحماض الاستقلابي على السبب المستبطن وشدة التظاهرات. ويستطب عادة إعطاء بيكربونات الصوديوم الوريدية بسرعة عندما يكون pH أقل من 7.1، وتكون هنالك دلائل على عدم الاستقرار الهيموديناميكي. وقد تكون مستحضرات البيكربونات الفموية كافية في حالة كون الحماض ناجماً عن فقدان البيكربونات هضمياً أو RTA.

## متلازمات الحمض الأنبوبي الكلوي:

حديثاً، توجد ثلاث متلازمات رئيسية للحماض الأنبوبي الكلوي. وقد تمت مناقشة هذه المتلازمات الآن. كما تم وصف مميزاتها الأساسية في الجدول 26-7.

### متلازمات RTA الدانية:

تحدث الـ RTA الدانية إما لوحدها أو كجزء من متلازمة فانكوني (مع بيلة غلوكوزية وبيلة حموض أمينية وبيلة فوسفاتية). في RTA الدانية، تنخفض عتبة $HCO_3$ من 25mM $HCO_3$ إلى حوالي 18-20 mM $HCO_3$. وبالتالي يحدث فقدان وحيد النبض للبيكربونات بمعدل حوالي 850-900 ميلي مكافئ. ولا تعتبر معالجة هذه الحالة بالبيكاربونات منطقية لأن رفع مستوى $HCO_3$ المصل سوف يؤدي إلى إضافة بيلة بيكاربونية، والتي بدورها تسرع من فقدان البوتاسيوم.

تحدث RTA الدانية في عدد من الآفات الجهازية، وأكثر ما تشاهد في داء ويلسون. داء السيستين cystinosis، داء الغاما غلوبولين gammopathies. كما يمكن أن تشاهد كنتيجة لاضطرابات جزيئية. وتتضمن الشذوذات الجزيئية المميزة حتى الآن كلاً من:

- عوز كاربونيك إنهيدراز II وهي متلازمة جسمية صاغرة، تتميز بتحجر عظمي osteopetrosis وتكلسات دماغية وتخلف عقلي.
- ضعف امتصاص $HCO_3^-$ من قبل ناقل $Na_3HCO_3$ الغشائي القاعدي الجانبي. هذه الآفة هي أيضاً جسمية صاغرة وتتميز بزرق glaucoma وساد cataract واعتلال قرنية شريطي band keratopathy وتخلف نفسي حركي.
- يبدو أن متلازمة فانكوني المعممة تشكل نتيجة لاضطراب في إنتاج ATP في الأنبوب القريب، مما ينقص فعالية $N^a+$, $K^-$-ATPase القاعدية الجانبية. ويشاهد ذلك في استنزاف الفوسفات الشديد بالإضافة إلى عدم تحمل الفركتوز الوراثي.

### RTA المحددة بالممال، القاصية:

تشكل RTA مرضاً يصيب الخلية المقحمة ألفا في النفرون البعيد. وفي أغلب الأحيان يكون هذا المرض نتيجة لضعف موروث في $H^-$-ATPase. وقد تحدث آذية مكتسبة لهذا الأخير في بعض الأمراض المناعية الذاتية، وأكثرها ملاحظة هي متلازمة جوغرن.

**الجدول 26-7: متلازمات الحماض الأنبوبي الكلوي**

| النمط | الخلية المتأثرة | الضعف | pH البول | المشاكل المرافقة | المعالجة |
|---|---|---|---|---|---|
| الداني | $S_1$-$S_3$ | تناقص عتبة HCO3 | 5.5< | بيلة فوسفاتية<br>بيلة غلوكوزية<br>بيلة حموض أمينية | حصر الـ $Na^-$<br>تعويض $K^-$ |
| المحدد بالممال | OMCD | ضعف $H^+$/ATPase | 6> | عوز البوتاسيوم<br>بيلة مفرطة الكلس<br>بيلة ناقصة السترات<br>داء تحصي كلوي | إعطاء $Na^-HCO_3^-$<br>70 ميلي مكافئ يومياً<br>تعويض $K^+$ |
| عوز الألدوسترونية ناقص الرينين | الخلية الأساسية للـ CCD | ضعف إفراز الألدوسترون = ضعف فعالية ENaC = ضعف إفراز $H^+$ و $K^+$ | 5.5< | ضياع Na<br>احتباس $K^-$ | تعويض $Na^-$ الفوروساميد<br>حصر الـ $K^-$ |

CCD: القناة الجامعة القشرية، ENaC = اقنية الصوديوم الظهارية، OMCD = القناة الجامعة اللبية الخارجية

يحدث نمط آخر من RTA القاصي مع إصابة الشريط III القاعدي الجانبي لمبدّل $Cl^-/HCO_3^-$. ويترافق هذا النمط من RTA القاصي أحياناً مع كثرة الكريات البيضوية في الدم ovalocytosis المشاهد في جنوب شرق آسيا، حيث يكون هنالك تخالف لواقح مركب مع أحد طفرات الرباط III.

في جميع حالات RTA القاصي المحدد بالمال، يحدث حماض مفرط الكلور ويترافق (بسبب خسارة الصوديوم) مع فرط ألدوسترونية ثانوي يؤدي إلى استنزاف البوتاسيوم. إن معالجة هذا الداء تتضمن تعويض البيكربونات بالإضافة إلى تعويض البوتاسيوم. وقد نحتاج (خاصة عند الأطفال) إلى مقادير عالية من البيكربونات لتأكيد حدوث النمو الطبيعي. يختلط RTA القاصي أيضاً بنقص إطراح السيترات بولياً، مما يؤدي إلى تحصي كلوي شديد.

## عوز الألدوسترونية ناقص الرينين:

وهو مرض الخلايا الرئيسية، ويحدث بشكل أساسي في الداء الكلوي الخلالي. يكون هنالك تدمير للطخة الكثيفة يؤدي إلى تناقص إنتاج الرينين، مما يضعف من إنتاج الأنجيوتانسين. ويؤدي ضعف إنتاج الأنجيوتانسين هذا إلى حدوث نقص الألدوسترونية.

بالإضافة إلى الداء الكلوي الخلالي، هنالك أشكال خلقية من عوز الألدوسترونية ناقص الرينين قد تحدث أيضاً كنتيجة لطفرات في الوحدة الفرعية ألفا أو بيتا لـ EnaC (قناة الصوديوم القمية في الخلايا الرئيسية) (عوز الألدوسترونية الكاذب النمط I)، أو زيادة نفوذية الطرق جانب الخلوية في الخلايا الرئيسية للكلور (متلازمة جوردون). في عوز الألدوسترونية الكاذب النمط I وعوز الألدوسترونية ناقص الرينين، يكون هنالك ميل لحدوث فرط بوتاسيوم الدم وحماض استقلابي مفرط الكلور واستنزاف حجمي. وفي متلازمة جوردون، يكون ارتفاع الضغط شائعاً.

تشتمل معالجة عوز الألدوسترونية ناقص الرينين على تأكيد التسليم القاصي للصوديوم، ويتم ذلك عادة بإعطاء الصوديوم بشكل مرافق لمدرات العروة مثل الفوروساميد. لا يشاهد التحصي الكلوي في عوز الألدوسترونية ناقص الرينين.

### المعالجة:

رغم أن إعاضة البيكربونات تفيد في مرضى RTA الداني، لكن من الصعب الوصول إلى تركيز طبيعي للبيكاربونات في المصل. وينجم ذلك عن بيلة البيكربونات، التي ترافق ارتفاع بيكربونات المصل. بالمقابل، في حالات النمط I من RTA القاصي يمكن لتعويض البيكربونات الكافي أن يصحح الحماض بسرعة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لمعالجة الحماض أن تؤثر في تصحيح فرط كلس البول والتحصي الكلوي nephrocalcinosis، الذي يشاهد بشكل شائع لدى مرضى النمط I من RTA القاصي. تتضمن معالجة النمط IV من RTA القاصي تصحيح فرط بوتاسيوم الدم وتعويض البيكربونات.

إن معالجة الحماض العضوي يجب أن توجه مباشرة نحو السبب المستبطن. إذا كان بالإمكان قطع تشكل الحمض العضوي، يمكن أن يتم استقلاب الزوج العضوي الأساسي، وبالتالي إعادة إنتاج البيكربونات بفعالية. إن حموضة الدم في الحماض الكيتوني السكري مثلاً يمكن معالجته بفعالية عبر إعطاء الأنسولين، وبالتالي يثبط المزيد من تشكل الكيتون. وفي الحماض اللبني، يجب أن توجه المعالجة مباشرة نحو تحسين الإرواء النسيجي. في الحماض الكيتوني الكحولي والصيامي، يؤدي إعطاء محاليل وريدية حاوية على الدكستروز إلى تصحيح الحماض.

## القلاء الاستقلابي:

إن إعطاء المادة القلوية أو الإزالة الفعالة للهيدروجين يزيد من تركيز البيكربونات في السائل خارج الخلايا. في الحالة العادية، يتم تصحيح ارتفاع تركيز البيكربونات في المصل عبر إطراح الزائد منها. وبالتالي يشير حدوث القلاء الاستقلابي metabolic alkalosis إلى وجود ضعف في الآلية الكلوية المنظمة لإطراح البيكربونات (على الأخص امتصاص البيكربونات في الأنبوب القريب). يؤدي ارتفاع $P_{CO_2}$ أو نقص بوتاسيوم الدم أو الاستنزاف الحجمي إلى زيادة امتصاص البيكربونات في الأنبوب القريب ويمكن أن تعزز من حدوث القلاء الاستقلابي.

إن السبب الأكثر شيوعاً للقلاء الاستقلابي هو الخسارة المعدية لحمض كلور الماء عبر الإقياء أو النزح الميكانيكي. كما أن استعمال المدرات (التيازيدية ومدرات العروة) يترافق بشكل شائع مع قلاء استقلابي. يؤدي الاستنزاف الحجمي الناجم عن الإقياء واستخدام المدرات إلى تعزيز عود امتصاص البيكربونات في الأنبوب القريب. كما يؤدي استنزاف الحجم إلى إفراز الألدوسترون، الذي يحرض إفراز الهيدروجين في الأنبوب البعيد. كما يتحرض بطريقة مماثلة إفراز البوتاسيوم. يشكل فرط الستيروئيدات القشرية المعدني داخلي المنشأ أو خارجي المنشأ (الشكل 26-7) سبباً آخر هام للقلاء الاستقلابي. وفي جميع هذه الآفات، يسمح عوز البوتاسيوم المرافق بالمحافظة على بقاء القلاء الاستقلابي.

تؤدي المعاوضة الكلوية لفرط ثاني أكسيد الكربون المستمر في الدم إلى زيادة في تركيز البيكربونات في المصل. وإذا ازداد معدل التهوية بشكل حاد، سوف ينخفض $P_{CO_2}$ بسرعة لكن تركيز البيكربونات سوف يبقى مرتفعاً بشكل مستمر، مع حدوث قلاء بعد فرط الكربون posthypercapnic. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي $P_{CO_2}$ المرتفع إلى تحريض امتصاص البيكربونات من الأنبوب القريب. وكما لوحظ سابقاً، يمكن أن يؤدي إعطاء البيكربونات في سياق حماض عضوي إلى قلاء عندما يتم استقلاب الشاردة العضوية. يعتبر تناول المواد القلائية المفرط (مثلاً، متلازمة الحليب القلائي milk-alkali) سبباً نادراً للقلاء الاستقلابي. وهو ينجم عن ضعف إطراح البيكربونات بولياً ناتج عن قصور كلوي في سياق فرط تناول المواد القلائية.

يعتبر تحديد تركيز الكلور في البول مساعداً في صياغة مقاربة منطقية لتشخيص وعلاج القلاء الاستقلابي (الشكل 26-7). يعتبر التمدد الحجمي بكلور الصوديوم حجر الأساس في المعالجة لدى مرضى القلاء الاستقلابي المحدث بالإقياء والمحدث بالمدرات والمحدث بعد فرط الكربون (*القلاء الحساس للكلور*). يمكن لإشباع الحاجة للبوتاسيوم والكلور أن يساعد في المعالجة. إلا أن تمدد الحجم قد يكون مؤذياً في القلاء المحدث بالمدرات المترافق مع قصور قلب احتقاني. وقد يفيد استخدام مثبطات كاربونيك إنهيدراز في هذا السياق. إن القلاء الاستقلابي المرافق لفرط الستيروئيدات القشرية المعدنية ومتلازمة بارتر والمتلازمة الحليبية القلائية لا يستجيب لتمدد الحجم (*القلاء المقاوم للكلور*). وتعتبر معالجة السبب المستبطن حجر الأساس في

معالجة حالات فرط الستيروئيدات القشرية المعدنية البدئية. في متلازمة بارتر، نحتاج لمعيضات كلور البوتاسيوم والمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

## الحماض التنفسي:

يحدث الحماض التنفسي respiratory acidosis مع أي خلل في معدل التهوية السنخية. ويحدث الحماض التنفسي الحاد مع حدوث ضعف مفاجئ في المركز التنفسي البصلي (فرط جرعة المركنات)، ومع شلل العضلات التنفسية، ومع انسداد الطريق الهوائي. أما الحماض التنفسي المزمن فيحدث بشكل عام لدى مرضى آفات الطريق الهوائي المزمنة (النفاخ الرئوي emphysema)، ومرضى الحدب الجنفي kyphoscoliosis الشديد، ولدى مرضى البدانة المفرطة (متلازمة pickwickian).

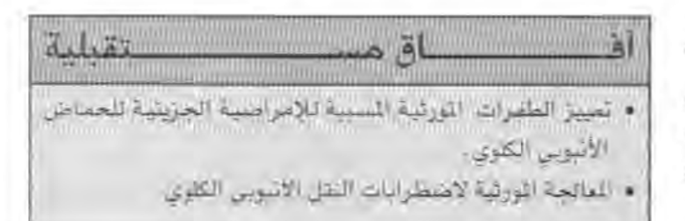
يزداد تركيز بيكربونات المصل، وتكون درجة الزيادة هي الأساس في تحديد حدة وشدة الآفة التنفسية. وتؤدي الزيادات الحادة في $P_{CO2}$ إلى حدوث الوسن somnolence والارتباك confusion والخدر narcosis بثاني أكسيد الكربون، وقد يكون asterixis موجوداً. وحيث أن ثاني أكسيد الكربون يعتبر موسعاً وعائياً دماغياً، لذلك غالباً ما تكون الأوعية الدموية في القعر البصري متوسعة ومحتقنة ومتعرجة. وقد نجد وذمة حليمة واضحة لدى مرضى حالات فرط كربون الدم الشديدة.

إن العلاج الممارس الوحيد للحماض التنفسي الحاد يتضمن معالجة السبب المستبطن ودعم التهوية. ولدى مرضى فرط كربون الدم المزمن الذي يتطور لديهم زيادة حادة في $P_{CO2}$، يجب الانتباه إلى تمييز العوامل التي قد تفاقم من الآفة المزمنة. يجب تجنب الأملاح المقلونة لدى مرضى الحماض التنفسي المزمن.

## القلاء التنفسي:

يحدث القلاء التنفسي respiratory alkalosis عندما يؤدي فرط التهوية إلى إنقاص $P_{CO2}$ الشرياني وبالتالي زيادة pH الدم الشرياني. في أغلب الحالات يكون القلاء التنفسي الحاد ناجماً عن متلازمة فرط التهوية. وقد يحدث في أذية المراكز التنفسية. وفي التسمم بالساليسيلات الحاد. وفي حالات الحمى والخمج. وبالمشاركة مع آفات تنفسية متعددة (ذات رئة pneumonia، صمة رئوية pulmonary emboli، قصور قلب احتقاني). قد يحدث المرض تالياً لسبب علاجي بعد الدعم بالتنفس الآلي الطائش. يحدث فرط التهوية المزمن في الاستجابة التأقلمية مع المرتفعات العالية (توتر أكسجين منخفض) وفي الآفات الكبدية المتقدمة وفي الحمل.

يتميز فرط التهوية الحاد بالصداع الخفيف، التنميل، الخدر حول الفم، الإحساس بوخزات في النهايات، يحدث التكزز في الحالات الشديدة. وعندما يؤدي القلق إلى تعزيز فرط التهوية، يؤدي إعادة تنفس الهواء عبر كيس من الورق إلى إنهاء الهجمة الحادة.


آفاق مستقبلية

- تمييز الطفرات المورثية المسببة للإمراضية الجزيئية للحماض الأنبوبي الكلوي.
- المعالجة المورثية لاضطرابات النقل الأنبوبي الكلوي

الفصل 27 ٧

# الآفـــات الكبيـــة

## الجسيم الكبي:

يتألف الجسيم الكبي glomerulus من سرير شعري يتلقى الدم من الشرين الوارد ويصدره عبر الشرين الصادر. ويحتوي على أربع أنماط خلوية هي الخلية الظهارية الحشوية (الخلية القدمية)، والخلية البطانية، والخلية الميزانشيمية، والخلية الظهارية الجدارية (الشكل 27-1). تقوم الخلايا القدمية والخلايا البطانية بدعم الغشاء القاعدي الكبي (GBM) عبر شبكة كثيفة من الحويجزات. ويؤمن الميزانشيم بنية رئيسية هيكلية لكامل الشبكة الشعرية و(بسبب قدرته التقلصية) يمكن أن يسيطر على الجريان الدموي عبر الشعريات الكبية استجابة لمجموعة من الوسائط. تبطن الخلايا البطانية اللمعة الشعرية، وتغطي الخلايا الظهارية الجدارية داخل محفظة بومان.

## آليات الأذية الكبية:

إن أنسجة موعاة مثل الكبب الكلوية تستجيب للأذية بشكل بدئي بالتهاب حاد. يتضمن كلاً من الآليات الهرمونية والمناعية المتواسطة بالخلايا (الشكل 27-2). وتكون الأذية المتواسطة بالأضداد ناجمة عن توضع منتشر للتوضعات الحبيبية للغلوبولينات المناعية والمتممة في GBM. يمكن أن يتم احتجاز معقدات الضد - المستضد الجائلة في الدوران ضمن GBM، أو أن تتوضع المستضدات على GBM مع تشكل تالي للمعقدات ضد - مستضد. يؤدي وجود هذه المعقدات ضمن GBM إلى بدء شلال من الأذية الكبية. ومن النادر جداً تطور أضداد موجهة ضد الغشاء القاعدي مؤدية إلى حدوث التهاب كبب وكلية GN يتميز بتوضعات خطية للغلوبولينات المناعية G (IgG) على طول جدران الشعريات. تختلف أماكن التوضعات حسب نمط GN ويمكن أن تشاهد في المسافة الميزانشيمية و/أو في المسافة تحت البطانية أو تحت الظهارية لـ GBM.

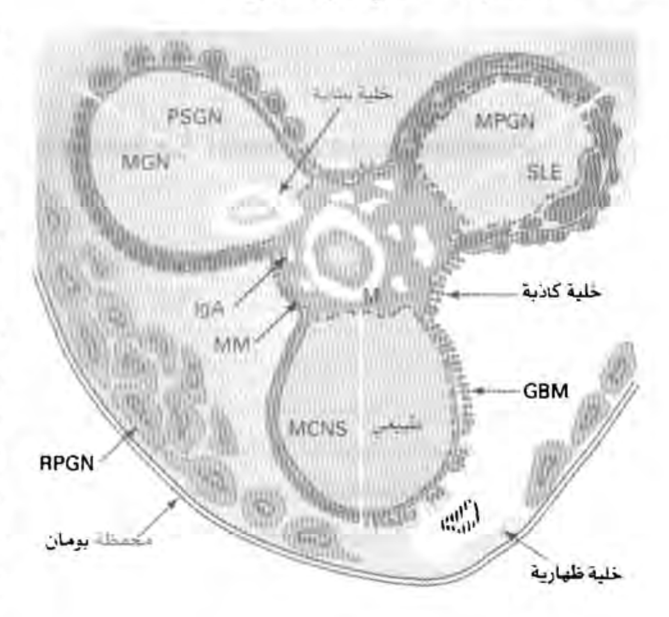
تحدث آفات كبية أخرى تلعب فيها الآليات المناعية دوراً كما يبدو لكنها لا ترتبط بتفاعل فرط الحساسية من النمط III. وقد تكون المتلازمة الكلوية ذات التبدلات الدنيا minimal change nephritic sy. (MCNS)، التي يعتقد حالياً أنها آفة تصيب الخلية الظهارية الكبية، ناجمة عن أضداد موجهة ضد الخلية الظهارية الكبية غير مثبتة للمتممة. وربما أن GN المتنامي المناعي لـ Pauci ينجم عن تفاعلات مناعية متواسطة بالخلايا أحادية النواة، و/أو تدخل جزيئات التصاق الكريات البيض البطانية على البطانة، و/أو تفعيل العدلات الموضعي المتواسط بالـ ANCA (الضد الهيولي المعاكس للعدلات).

إن ارتشاح العدلات استجابة لتفاعلات المتممة-المعقدات المناعية، و/أو توضع جزيء التصاق الكريات البيض البطاني، و/أو وجود ANCA، يمكن أن يؤدي إلى أذية كبية عبر تحرير أنزيمات حالة للبروتين و/أو مستقلبات أكسيجينية معاد تفعيلها. ويعتقد أن هنالك خلايا جائلة أخرى تلعب دوراً في الأذية الكبية. حيث تعتبر الصفيحات هامة في أشكال مختلفة من الأذية الكبية، خاصة في الآفات الارتشاحية الميزانشيمية. كما أن البالعات تلعب (بالانسجام مع اللمفاويات المفعلة) دوراً هاماً في الأذية الكبية المتواسطة خلوياً والمستقلة عن الأضداد. كذلك يمكن للخلايا الكبية نفسها أن تتفعل لإنتاج مؤكسدات و/أو بروتياز تؤدي بالنتيجة إلى أذية إما GBM أو الميزانشيم. وفي النهاية، هنالك العديد من الآليات الأخرى التي تلعب دوراً في الآفات الجهازية الثانوية (مثل الداء السكري أو الداء النشواني)، وشذوذات مورثية معينة تؤدي إلى آفات كبية موروثة.

## التظاهرات السريرية للداء الكبي:

تتضمن التظاهرات البدئية للداء الكبي اضطرابات بولية (بيلة بروتينية وبيلة مدماة) وأعراض جهازية لا نوعية (ارتفاع الضغط، الوذمة، الدعث). إن تبدل الوظيفة الكبية (سواءً بيلة بروتينية تالية لتبدلات في نفوذية GBM أو انخفاض معدل الرشح الكبي GFR ناجم عن اضطراب في الرشاحة الفائقة) هو الذي يميز الداء الكبي.

تقوم الشعريات الكبية بتأمين حاجز رشح يقوم بمنع مرور البروتينات إلى البول اعتماداً على حجم البروتين وشكله وشحنته الكهربائية. مما يؤدي إلى إطراح أقل من 50 غ من البروتين في البول يومياً. إن البيلة البروتينية ذات المعدل النفروزي (<3.5 غ/يوم لدى البالغ) تعكس أذية كبية منتشرة مع فقدان الشحنة السلبية الصافية على جدار الشعريات و/أو شذوذات بنيوية في حاجز الرشح. كما أن وجود كلاً من أسطوانات الكريات الدموية الحمراء RBC أو الكريات الدموية الحمراء ذات الشكل الشاذ في البول يميز النزف الكلوي الذي يعتبر مشعراً لـ GN التكاثري. أحياناً، تشاهد أسطوانات RBC لدى مرضى التهاب الكلية الخلالي الحاد. إن أفضل طريقة لرؤية الكريات الدموية الحمراء ذات الأشكال الشاذة هي باستخدام المجهر ذي التباين وتبدو بشكل خلايا متغيرة من حيث الحجم والشكل والمحتوى الخضابي.




**الشكل 27-1**: منظر ترسيمي يظهر كبب ذات ميزات طبيعية بالإضافة إلى كبب في العديد من الأمراض. GBM = الغشاء القاعدي الكبي. IgA = توضعات الغلوبولين المناعي A في اعتلال الكلية بالـ IgA. M = الخلية الميزانشيمية. MCNS = المتلازمة الكلوية ذات التغيرات الدنيا. MGN = اعتلال الكبب الغشائي. MM = المزيج الميزانشيمي. MPGN = اعتلال الكبب الغشائي التكاثري. PSGN = التهاب الكبب والكلية بعد العقديات. RPGN = التهاب الكبب والكلية سريع التطور. SLE = الذئبة الحمامية الجهازية.

يعتبر احتباس الملح الكلوي مظهراً شائعاً للداء الكبي وقد يؤدي إلى حدوث الوذمة، فرط الحمل البعدي، قصور القلب الاحتقاني، ارتفاع الضغط. ورغم أن الآليات المسئولة عن تناقص إطراح الملح ما تزال غير مفهومة جيداً، إلا أن اكتساب الصوديوم يكون أعلى بشكل واضح مما يتوقع من مجرد تناقص GFR.

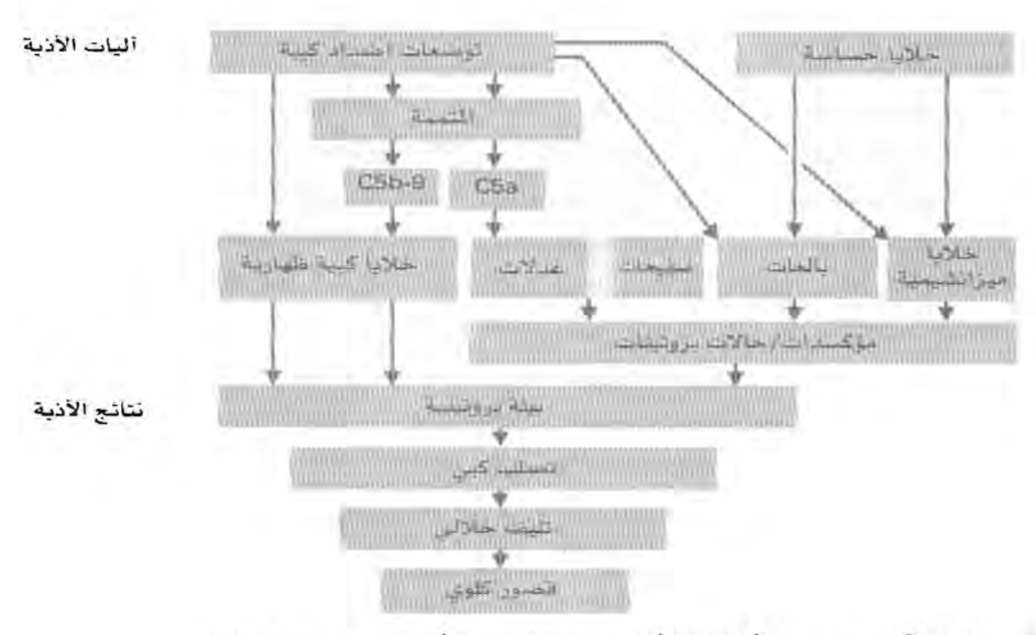
تكون الوظيفة الكلوية عند مراجعة المريض متغيرة حسب الأنماط المختلفة للداء الكبي وتتراوح من وظيفة كلوية طبيعية (كما في الداء قليل التبدلات) إلى تناقص متزايد بدون هوادة (كما في التهاب الكبب والكلية سريع التطور RPGN).

## مقاربة مريض مصاب بآفة كبية:

لقد تم تصنيف الآفات الكبية بالعديد من الطرق المختلفة. ويتم تصنيفها هنا حسب علاقتها مع أربع متلازمات كبية رئيسية هي: المتلازمة الكلوية الحادة acute nephritic sy، والتهاب الكبب والكلية سريع التطور rapidly progressive glomerulonephritis، والمتلازمة النفروزية nephrotic sy، والشذوذات البولية غير العرضية (الجدول 27-1). يعتمد تشخيص الآفات الكبية على مميزات مرضية تتعلق بالتبدلات الكبية. ويظهر في الجدول 27-2 تعاريف لبعض التعابير الشائعة الاستخدام في هذا المجال.

## المتلازمة الكلوية الحادة:

تتميز المتلازمة الكلوية الحادة ببدء مفاجئ (خلال أيام) لبيلة مدماة مع أسطوانات RBC و/أو كريات حمر ذات أشكال شاذة وبيلة بروتينية (عادة ضمن المجال غير النفروزي)، والذي يترافق أحياناً مع ضعف في الوظيفة الكلوية. تتظاهر الوظيفة الكلوية المتغيرة بشح بولي oliguria و/أو ارتفاع في مستويات البولة والكرياتينين في الدم و/أو احتباس الماء والملح الذي يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. غالباً ما تكون المتلازمة الكلوية الحادة ناجمة عن GN تكاثري، والذي يكون نمطه الشكلي هو التهاب الكبب والكلية التالي للعقديات poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN). ويظهر في الجدول 27-3 قائمة بالآفات المشاهدة بشكل شائع مرافقة لهذه الحالة حسب ارتباطاتها بمستويات المتممة في المصل.




**الشكل 27-2**: مخطط يظهر الآليات التي تتوسط الأذية الكبية (أعلى) ونتائج هذه العمليات (أسفل) التي تؤدي إلى قصور كلوي.

**الجدول 27-1: مميزات المتلازمات الكبية**

| المتلازمة | الميزات |
|---|---|
| المتلازمة الكلوية الحادة | بيلة مدماة كلوية (أسطوانات RBC و/أو كريات حمر ذات أشكال شاذة) تترافق أحياناً مع قصور كلوي حاد. |
| التهاب الكبب والكلية سريع التطور | بيلة مدماة كلوية (أسطوانات RBC و/أو كريات حمر ذات أشكال شاذة) مع قصور كلوي يتطور خلال اسابيع - أشهر وتشكل آهلة كبية منتشرة. |
| المتلازمة النفروزية | بيلة بروتينية كثيفة (<3.5 غ/يوم/1.73م$^2$) مع درجات متغيرة من الوذمة وفرط ألبومين الدم وفرط شحوم الدم وفرط شحوم البول |
| مع تثفل «لطيف» | متلازمة نفروزية «نقية» |
| مع تثفل «فعال» | متلازمة نفروزية/كلوية «مختلطة» |
| الشذوذات البولية غير العرضية | بيلة بروتينية معزولة (عادة <2 غ/يوم/1.73م$^2$) أو بيلة مدماة (مع أو بدون بيلة بروتينية) |

RBC = كريات الدم الحمراء

**الجدول 27-2: المظاهر الإمراضية للداء الكبي**

| نمط المرض | المظهر |
|---|---|
| بؤري | بعض الكبب (وليس كلها) تحتوي على الآفة |
| منتشر ( شامل) | معظم الكبب (<75٪) تحتوي على الآفة |
| شدفي | فقط قسم من الكبة يتأثر بالآفة (إن معظم الآفات البؤرية تكون شدفية أيضاً، مثلاً التصلب الكبي الشدفي البؤري) |
| تكاثري | زيادة في عدد الخلايا الناجم عن فرط تصنع واحد أو أكثر من الخلايا الكبية المتبقية مع أو بدون ارتشاح خلوي التهابي |
| تبدلات غشائية | تسمك الجدار الشعري الناجم عن توضع توضعات مناعية أو تبدلات في الغشاء القاعدي |
| تشكل أهلة | تكاثر خلوي ظهاري وارتشاح الخلايا وحيدة النواة في مسافة بومان |

يحدث PSGN كاختلاط بعد الإنتان تالياً للإصابة بنسائل كلوية التوجه للزمرة الحالة للدم بيتا من المكورات العقدية. يحدث PSGN تالياً لالتهاب البلعوم pharyngitis (التهاب الحلق بالعقديات) في أقل من 5٪ من المرضى المصابين. وعادة ما يتطور خلال 7 28 يوم من الإصابة. ويكون تقيح الجلد pyoderma بالعقديات أقل شيوعاً من التهاب البلعوم، لكنه يؤدي إلى PSGN لدى حوالي 50٪ من المصابين.

**الجدول 27-3: التشخيص التفريقي للمتلازمة الكلوية الحادة**

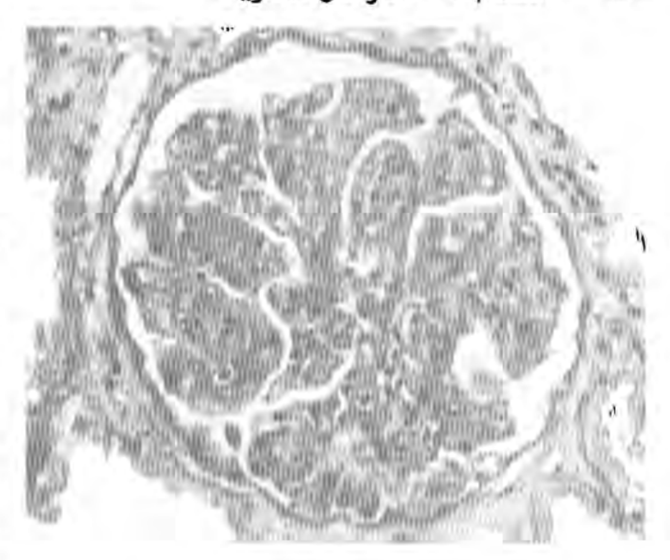
| انخفاض مستوى المتممة في المصل | مستوى طبيعي للمتممة في المصل |
|---|---|
| التهاب الكبب والكلية الحاد التالي للإنتان | اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A |
| التهاب الكبب والكلية الغشائي التكاثري | التهاب الكبب والكلية سريع التطور مجهول السبب |
| النمط I | آفة الغشاء القاعدي المضاد للكبب |
| النمطII | |
| الذئبة الحمامية الجهازية | التهاب الشريان العقيدي العديد |
| التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد | الالتهاب الحبيبومي لواغنر |
| التهاب كلية تالي لتسريب من خراج حشوي | فرفرية هينوخ شونلاين |
| | متلازمة غودباسشتر |
| داء الغلوبولين القري في الدم | |

يشاهد PSGN بشكل نموذجي لدى الأطفال بعمر بين 3-12 سنة. لكن يمكن أن يحدث لدى البالغين. يكون توزع الإصابة متساوياً بين الجنسين. وفي شمال أمريكا. يحدث PSGN بشكل أكثر تكراراً في فصلي الصيف والخريف.

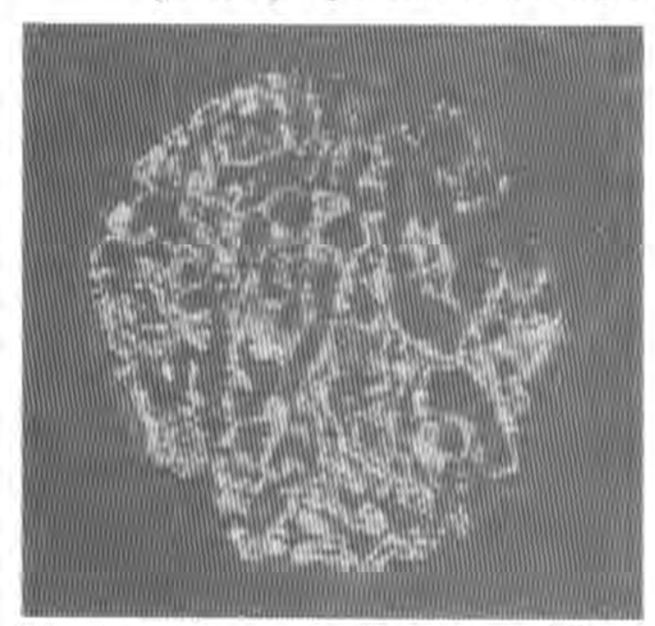
تتضمن الموجودات المخبرية كلاً من الكريات الدموية الحمراء وأسطوانات الكريات الحمر والكريات الدموية البيضاء والبيلة البروتينية في تحليل البول. وأضداد مستضدات المكورات العقدية. وانخفاض مستوى المتممة في المصل (عادة يعود إلى طبيعته بعد 6-12 أسبوع). وآزوتيمية الدم. نسيجياً. يتميز PSGN بـ GN نتحي (عدلات ووحيدات النوى) وتكاثري منتشر (خلايا ميزانشيمية وبطانية) (الشكل 27-3) مع توضعات خشنة عنقودية من IgG والمتممة C3 على عروة الشعريات (الشكل 27-4) بالإضافة إلى توضعات شبيهة بالسنام كثيفة الإلكترون تحت ظهارية تكشف بالمجهر الالكتروني.

يتضمن التشخيص التفريقي جميع الأسباب الأخرى المنقصة للمتممة التي تسبب متلازمة كلوية حادة (الجدول 27-3). وتشمل كلاً من GNs بعد الإنتانية الأخرى ( مثل التهاب الشغاف الجرثومي bacterial endocarditis والتهاب الكلية التالي للتحويلة shunt nephritis). والذئبة الحمامية الجهازية SLE والتهاب الكبب والكلية التكاثري الغشائي membranoproliferative GN (MPGN). وحيث أن تشخيص PSGN غالباً ما يكون سهلاً. لا تستطب خزعة الكلية إلا عند وجود آفة تتبع سيراً غير نموذجي لدى الأطفال. في حين أن معظم البالغين المصابين بالمتلازمة الكلوية الحادة يحتاجون إلى خزعة كلية لوضع التشخيص.

لا توجد معالجة نوعية للـ PSGN. رغم أن إعطاء الصادات يعتبر واجباً إذا كان هنالك إنتان عقدي. ويمكن لحصر الوارد من الملح (وفي



**الشكل 27-3**: كبة تظهر تكاثراً منتشراً مع ارتشاح خلوي التهابي.



**الشكل 27-4**: التصوير الومضاني المناعي يظهر توضعات خشنة عنقودية من IgG على عروة الشعريات.

بعض الحالات) إعطاء المدرات وخافضات الضغط أن يكون ضرورياً لتدبير ارتفاع الضغط والوذمة وقصور القلب الاحتقاني والعلامات الأخرى لاحتباس الصوديوم. يحدث الشفاء التام لدى 90-95٪ على الأقل من جميع المرضى. وأقل من 5٪ من المرضى يحدث لديهم شح بولي لأكثر من 7-9 أيام. ويكون الإنذار لدى هؤلاء المرضى أقل من غيرهم. قد تستمر البيلة البروتينية و/أو البيلة المدماة لأكثر من 1-2 سنة لدى بعض المرضى. ويكون التطور نحو القصور الكلوي المزمن (رغم أنه غير شائع بشكل عام) أكثر حدوثاً لدى البالغين منه لدى الأطفال.

يمكن للـ *GN بعد الإنتان بغير العقديات nonstreptococcal postinfectious* أن يحدث بعد إنتانات جرثومية أخرى (مثل العنقوديات، الرئويات) وإنتانات حموية (مثل النكاف والتهاب الكبد البائي والإنتان بحمة كوكساكي وداء وحيدات النوى الخمجي) وإنتانات بالأوالي (الملاريا، التوكسوبلاسموز) وطيف من الإصابات الأخرى (مثل داء المنشقات schistosomiasis والإفرنجي). يمكن للتظاهرات السريرية والنسجية أن تختلف بشكل واسع حسب العامل المسبب للإنتان. لكن مع ذلك تتظاهر معظمها بمظاهر مشابهة للـ PSGN وتمتلك نفس الدرجة من الإنذار الجيد إذا تمت السيطرة على الإنتان المستبطن.

تتظاهر *GN المرافقة لالتهاب الشغاف الإنتاني infective endocarditis* بشكل معتدل من المتلازمة الكلوية الحادة (بيلة مدماة وبيلة بروتينية مع تناقص خفيف في الوظيفة الكلوية). ويعتبر التهاب الشغاف حالياً أكثر حدوثاً لدى مرضى الدسامات الصنعية وأولئك الذين ينغمسون في إدمان المخدرات الوريدية أكثر من مرضى الداء القلبي الرثوي. وتعتبر العنقوديات المذهبة العضوية الممرضة الأكثر شيوعاً. رغم أنه قد يتدخل في الإصابة طيف واسع من العضويات الممرضة سلبية وإيجابية الغرام. وتكون العنقوديات البشرانية هي العضوية الممرضة الأكثر شيوعاً لدى مرضى التحويلة البطينية الأذينية المصابة بالإنتان(التهاب الكلية التالي للتحويلة). وتتظاهر هذه الإصابة عادة ببيلة مدماة وبيلة بروتينية، مع بيلة بروتينية ضمن المجال النفروزي في أكثر من ربع المرضى. يظهر المجهر الضوئي GN تكاثري بؤري. وفي جميع الحالات تقريباً تؤدي السيطرة على الإنتان بالصادات المناسبة إلى عودة الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها.

لقد ذكرت حالات *GN المترافقة مع خراجات* لدى مرضى الخراجات الدماغية والرئوية والكبدية وخلف البريتوانية وخراجات أخرى. يكون المظهر السريري مشابهاً لالتهاب الكلية التالي للتحويلة، وتؤدي المعالجة الناجحة بالصادات إلى عودة الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها.

إن كلاً من الذئبة الحمامية الجهازية وفرفرية هينوخ - شونلاين وداء الغلوبولين القري المختلط الأساسي essential mixed cryoglobulinemia (EMC) يمكن أن تتظاهر بمتلازمة كلوية حادة، لكنها نوقشت فيما بعد.

## التهاب الكبب والكلية السريع التطور:

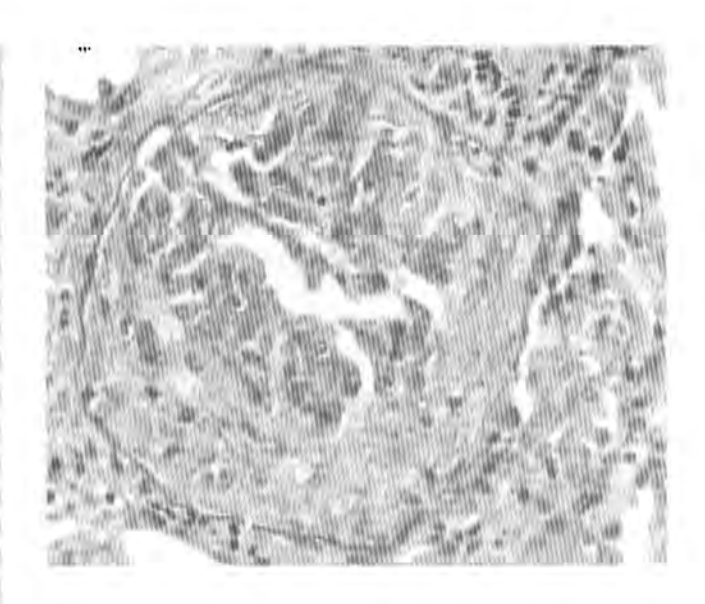
يشكل RPGN متلازمة تتميز ببيلة مدماة كلوية (أسطوانات RBC و/أو كريات RBC ذات أشكال شاذة) مع قصور كلوي يتطور خلال أسابيع-أشهر يترافق مع تشكل أهلة كبية منتشرة تكون واضحة على خزعة الكلية (الشكل 27-5). يختلط التصنيف بحقيقة أن RPGN يمكن أن يحدث مع توضعات مناعية (إما نمط مضاد للـ GBM أو نمط معقد مناعي) أو بدونها. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون آفة كبية بدئية مجهولة السبب أو تتراكب على آفات كبية أخرى سواءً بدئية أو ثانوية. ويعتمد نظام التصنيف المستخدم هنا على المعلومات الومضانية المناعية المأخوذة من خزعة الكلية (الجدول 27-4).

يتميز التهاب الكبب والكلية ذو النمط المضاد للـ GBM بتوضعات خطية على العروة الشعرية لكل من IgG والمتممة C3 (الشكل 27-6) مع تشكل أهلة كثيف. ويشكل حوالي 10-20٪ من جميع أسباب الـ RPGN. ويصاب حوالي ثلثي هؤلاء المرضى بمتلازمة غودباستشر (RPGN مترافق مع نزف رئوي). ويبدو أن إمراضية الداء المضاد للـ GBM ترتبط بتطور مناعة ذاتية للقسم غير الكولاجيني من السلسلة

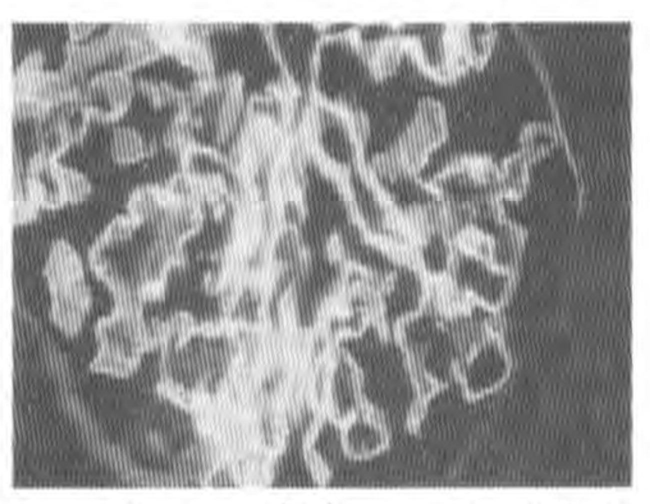
**الجدول 27-4: أنماط التهاب الكبب والكلية السريع التطور (RPGN)**

| |
|---|
| **RPGN متواسط بأضداد الغشاء القاعدي المضادة للكبب (نمط الومضان المناعي الخطي):** |
| RPGN متواسط بأضداد الغشاء القاعدي المضادة للكبب مجهول السبب |
| متلازمة غودباستشر |
| مترافق مع آفات كبية بدئية أخرى |
| اعتلال الكبب الغشائي |
| **RPGN متواسط بالمعقد المناعي (نمط الومضان المناعي العنقودي):** |
| RPGN متواسط بالمعقد المناعي مجهول السبب |
| مترافق مع آفات كبية بدئية أخرى |
| اعتلال الكبب الغشائي التكاثري (نمط II> نمط I) |
| اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A |
| مترافق مع آفات كبية ثانوية |
| التهاب الكبب والكلية بعد الإنتان |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| داء الغلوبولين القري المختلط مجهول السبب |
| فرفرية هينوخ شونلاين |
| **RPGN غير المتواسط مناعياً (نمط الومضان المناعي السلبي):** |
| RPGN سلبي المناعة مجهول السبب (مرافق لـ ANCA) |
| التهاب الأوعية، بما فيها داء واغنر والتهاب الشرايين العديد المجهري |

ANCA = أضداد الهيولى المضادة للعدلات



**الشكل 27-5:** كبب تظهر تشكل الأهلة.



**الشكل 27-6:** ومضان مناعي يظهر نمطاً خطياً للغلوبولين المناعي G.

ألفا-3 للكولاجين من النمط V. يحدث التهاب الكبب والكلية ذو النمط المضاد للـ GBM بقمتين من العمر، الأولى في العقدين الثالث والرابع، والثانية في العقدين السادس والسابع. تكون متلازمة غودباستشر أكثر شيوعاً عند الصغار وتصيب الرجال بتواتر أعلى نسبياً من النساء، وتتظاهر عادة بـ RPGN مع نفث دموي وزلة تنفسية. وهنالك علاقة وثيقة بين تدخين السجائر وحدوث النزف الرئوي عند مرضى التهاب الكبب والكلية ذو النمط المضاد للـ GBM. وتتضمن الموجودات المخبرية بالإضافة إلى آزوتيمية الدم وجود أضداد مضادة للـ GBM مع مستويات طبيعية للمتممة في المصل. وتشتمل المعالجة على إعطاء البريدنيزولون الفموي بجرعات عالية، مع عوامل سامة للخلايا مثل السيكلوفوسفاميد، وتبديل البلاسما. ويؤدي المستوى العالي من الشك إلى تشخيص أبكر ومعالجة هجومية تؤدي إلى زيادة معدل البقيا إلى أكثر من 50٪، مقارنة مع 10-15٪ قبل 20 سنة.

يترافق RPGN ذو النمط المعقد المناعي دوماً تقريباً مع داء مستبطن آخر، ويمكن وضع التشخيص الصحيح عادة عبر البحث عن المميزات السريرية والمخبرية الأخرى لهذه الحالات (راجع الجدول 27-4). إن حوالي 30٪ من جميع أسباب RPGN تكون من هذا النمط (توضعات عنقودية للغلوبولينات المناعية والمتممة).

يشاهد RPGN سلبي المناعة لدى حوالي 50٪ من مرضى التهاب الكبب والكلية ذو الأهلة ويشاهد بالترافق مع حالات التهاب أوعية جهازية مثل التهاب الشرايين العديد العقيدي أو داء التحبب لواغنر. وهنالك أيضاً شكل مجهول السبب يعتقد أنه يعكس التهاب أوعية محدود ضمن الكبب، يشاهد الشكل مجهول السبب غالباً لدى المرضى بالعقد الخامس أو السادس من العمر. وتشاهد ANCA لدى حوالي 80-85٪ من مرضى GNسلبي المناعة. ويكون ANCA في نمطه قبيل النواة (p-ANCA) أكثر شيوعاً في GN ذو الأهلة والمنخّر سلبي المناعة ولدى مرضى التهاب الشرايين العديد العقيدي المجهري. غالباً ما يكون لدى مرضى الإصابة التنفسية (الداء التحببي لواغنر) النمط الهيولي من الـ ANCA (c-ANCA). رغم وجود أهمية كبيرة للتراكب. وبسبب النجاح في معالجة الداء التحببي لواغنر بالعوامل السامة للخلايا و الستيروئيدات القشرية، يتلقى مرضى RPGN سلبي المناعة إيجابي ANCA نمطاً مشابهاً من العلاج. إلا أن مدة العلاج بالسيكلوفوسفاميد لم تحل حتى الآن.

## المتلازمة النفروزية:

تتميز المتلازمة النفروزية بوجود بيلة بروتينية مع نقص ألبومين الدم والوذمة وفرط شحوم البول وشحوم الدم. إلا أن وجود بيلة بروتينية

الجدول 27-5- الاعتلالات الكبية المترافقة مع المتلازمة النفروزية

| |
|---|
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «لطيف» (النفروزية النقية): |
| افة كبية بدئية |
| المتلازمة النفروزية ذات التبدل الأصغري (لا يوجد آفة، النفروز الدهني) |
| اعتلال الكبب الغشائي |
| التصلب الكبي البؤري |
| افة كبية ثانوية |
| اعتلال الكلية السكري (التصلب الكبي لـ Kimmelstiel-Wilson) |
| الداء النشواني |
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «فعال» (المتلازمة النفروزية/الكلوية المختلطة): |
| افة كبية بدئية |
| اعتلال الكبب الغشائي التكاثري من النمط I وII وIII |
| آفة كبية ثانوية |
| اعتلال الكبب الغشائي التكاثري |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| فرفرية هينوخ - شونلاين |
| افة الغلوبولين القري البدئية المختلطة. |

تتجاوز 3.5 غ/24 ساعة/1.73 م$^2$ (ما يسمى بالبيلة البروتينية ذات المجال النفروزي nehprotic-range) يعتبر كافياً لتشخيص المتلازمة النفروزية. ويظهر الجدول 27-5 قائمة بالآفات الكلوية التي تترافق بشكل شائع مع المتلازمة النفروزية. وقد تم تقسيمها إلى آفات ذات تثفل بولي «فعال» مقابل تثفل «لطيف» (أي مع أو بدون أسطوانات الكريات الحمر). وأي من هذه السببيات يمكن أن يحدث كآفة كلوية بدئية أو تالياً لداء جهازي.

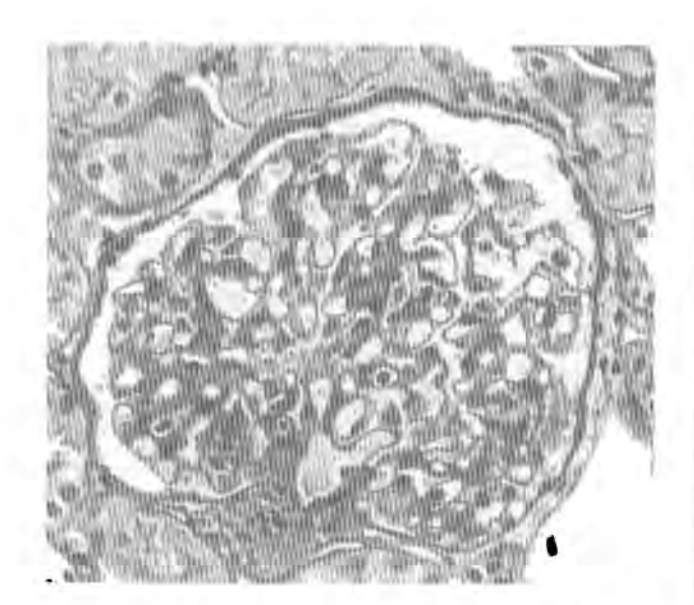
## المتلازمة النفروزية مع ترسب بولي «لطيف»:

### المتلازمة النفروزية ذات التبدل الأصغري

#### (لا يوجد آفة Nil Disease):

تعرف المتلازمة النفروزية ذات التبدل الأصغري minimal change nephrotic sy (MCNS) أيضاً باسم داء Nil أو النفروز الدهنيّ. ويصاب بها حوالي 85-90٪ من الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية. تحدث عادة بشكل بدء مفاجئ للمتلازمة النفروزية بأعمار الطفولة 2-8 سنوات، مع نسبة الذكور/الإناث حوالي 1/2. عند البالغين، تكون MCNS مسئولة عن حوالي 15-20٪ من مرضى المتلازمة النفروزية مجهولة السبب، مع ميل نسبة الذكر/الأنثى لأن تصبح أكثر مساواة. عندما يقارب الأطفال سن المراهقة وأوائل البلوغ، يتناقص حدوث الـ MCNS كسبب للمتلازمة النفروزية. وعند البالغين، يجب الانتباه دوماً إلى علاقة الـ MCNS مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وداء هودجكين.

تتضمن الموجودات المخبرية للـ MCNS عادة مظاهر المتلازمة النفروزية، مع ترسب بولي لطيف، ووظيفة كلوية طبيعية، ومستويات طبيعية للمتممة في المصل. نسيجياً، يكون المنظر بالمجهر الضوئي طبيعياً



**الشكل 27-7**: كبة تظهر عدم وجود تبدلات بالمجهر الضوئي.

(و من هنا آتى اسم داء Nil ) ولا تشاهد أية توضعات للمتممة أو الغلوبولينات المناعية (الشكل 27-7). ويظهر المجهر الالكتروني طمس الزوائد القدمية. وهي ميزة للبيلة البروتينية (راجع الشكل 27-1).

يستجيب الـ MCNS بشكل فعال (90-95٪) إلى الستيروئيدات القشرية. وينصح عند الأطفال بإعطاء البريدنيزولون بجرعة 60 ملغ/م$^2$/يوم (على ألا تتجاوز 80 ملغ/يوم) لفترة 4-6 أسابيع. ومن ثم 40 ملغ/م$^2$/يوم كل يومين لفترة 4-6 أسابيع أخرى. إن أمد حدوث الاستجابة السريرية يمكن أن يكون أبطأ لدى البالغين ولا يجب اعتبار الحالة مقاومة للستيروئيدات حتى تفشل في الاستجابة لها بعد 16 أسبوع من المعالجة. وبمتابعة النكس، يصاب حوالي 75٪ من المرضى بنوبة واحدة من النكس أو أكثر. يتم علاج نوبة النكس الأولى بشكل مشابه للإصابة البدئية. أما المرضى الذين يصابون بثلاث نوبات من الإصابة أو أكثر، بالإضافة إلى أولئك الذين يصبحون معتادين على الستيروئيدات القشرية، فيمكن علاجهم بشكل عام بتطبيق جلسة علاج بعامل مقلون لفترة 8 أسابيع. ويستخدم عادة الكلورامبوسيل (0.1-0.2 ملغ/كغ/يوم) أو السيكلوفوسفاميد (2 ملغ/كغ/يوم). وتشير الدراسات الحديثة إلى فائدة المعالجة بالسيكلوسبورين لدى مرضى انتقائيين، وإمكانية تحريض الشفاء أكثر لدى المرضى المعتادين على الستيروئيدات القشرية وأقل لدى المرضى المقاومين للستيروئيدات القشرية. ويبقى حوالي ثلاث أرباع المرضى بدون إصابة خلال 10 سنوات، مع معدل بقيا لعشر سنوات يبلغ حوالي 95٪.

### التصلب الكبي الشدفي البؤري:

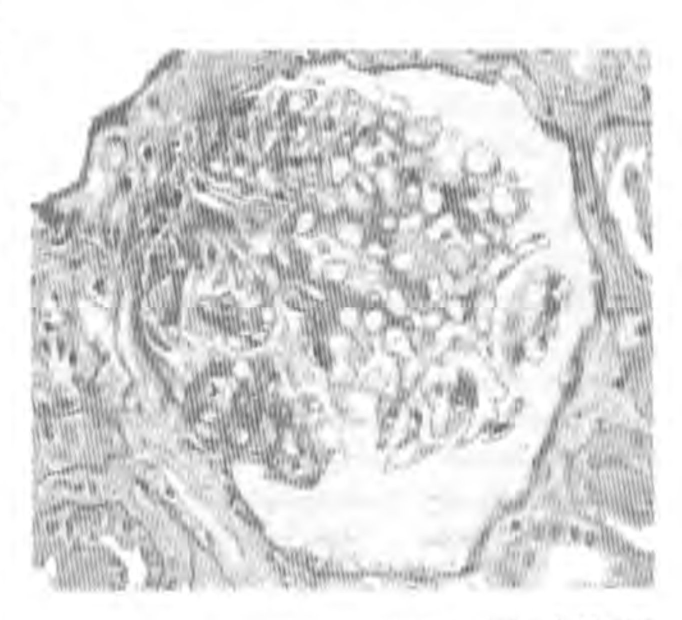
يعتبر التصلب الكبي الشدفي البؤري focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) مسئولاً عن 10-15٪ من الأطفال و15-20٪ من البالغين المصابين بالمتلازمة النفروزية مجهولة السبب (الجدول 27-6). ورغم وجود بيلة بروتينية كثيفة ووذمة عند بدء الإصابة، إلا أن بعض المرضى يصابون ببيلة مدماة وبيلة بروتينية لا عرضية. وكثيراً ما يكون ارتفاع الضغط وآزوتيمية الدم والبيلة المدماة المجهرية موجودة عند وضع التشخيص.

**الجدول 27-6: ميزات التصلب الكبي الشدفي البؤري**

بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «لطيف»
انخماص بؤري شدفي للعرى الشعرية وتصلب ميزانشيمي مع قطرات هيالينية
السببية
مجهول السبب
التهاب الكبب والكلية «الانخماصي»
ثانوي
الهيروئين
متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS
اعتلال الكلية القلسي

تكون مستويات المتممة في المصل طبيعية. وحالياً، تم إقحام عامل نفوذية كبية موجود في الدم في البيلة البروتينية لدى مرضى الـ FSGS.

يظهر المجهر الضوئي انخماص بؤري وشدفي للعرى الشعرية وتصلب ميزانشيمي يترافق أحياناً مع ترشح الهيالين على حافة البؤرة التصلبية (الشكل 27-8). يكون التكاثر أو الارتشاح غائباً. وغالباً ما يكون هنالك تقيط أنبوبي خفيف بؤري مع تليف خلالي. وقد نجد أحياناً توضع بقعي لا نوعي للغلوبولين المناعي M و/أو المتممة C3 في مناطق التصلب الشدفي. تكون التوضعات الكثيفة الكترونياً غائباً بشكل نموذجي في المجهر الالكتروني. ويظهر مرضى FSGS المرتبط بمتلازمة عوز المناعة المكتسب توسعات كيسية أنبوبية مرافقة. بالمجهر الالكتروني، تكون هيولى البطانة حاوية على كمية وافرة من الاشتمالات الأنبوبية الشبكية التي يبدو أن تتشكل استجابة لارتفاع مستويات الإنترفيرون في المصل. وتشاهد مثل هذه البنى أيضاً لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وحالات أخرى.



**الشكل 27-8:** كبة تظهر بؤرة تصلب وتوضع هياليني

يستجيب حوالي ثلث المرضى للمعالجة بالستيروئيدات القشرية مع هجوع مستمر ووظيفة كلوية جيدة على المدى الطويل. لكن الغالبية (إصابة أولئك المصابين بمتلازمة نفروزية مستمرة) يتطور نحو القصور الكلوي المزمن (50-55٪ خلال 10 سنوات). ويتبع حوالي 10-15٪ من المرضى سير طويل الأمد مع نكس وهجوع متكرر وبدء متأخر للقصور الكلوي. يحدث النكس للـ FSGS لدى الكلية المزروعة في حوالي 40-50٪ من المرضى.

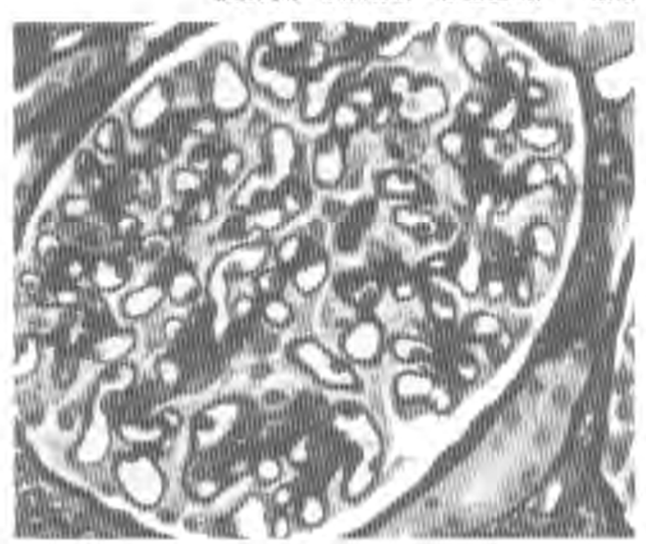
قد تتطور المتلازمة النفروزية والآفة النسيجية للـ FSGS لدى مدمني الهيروئين ومرضى متلازمة عوز المناعة المكتسب. ويتبع هؤلاء المرضى عادة سيراً سريع الانحدار، مع الانتهاء بالقصور الكلوي بمرحلته الإنتهائية خلال أقل من سنة. هنالك نمط متغير من الـ FSGS يعرف باسم اعتلال الكبب الانخماصي collapsing وهو حدثية مستقلة تتميز بسيطرتها عند العرق الأسود وبحدوث بيلة بروتينية كتلية، وتتطور بسرعة نسبياً نحو القصور الكلوي. وتكون ذات موجودات إمراضية مميزة. وبالرغم من أن اعتلال الكبب الانخماصي يشابه الآفة الكبية لدى مرضى الاعتلال الكلوي المرافق لمتلازمة نقص المناعة المكتسب. إلا أن المرضى لا يكونون ناقصي المناعة تجاه الإنتان ولا تشاهد تبدلات كيسية أنبوبية أو اشتمالات أنبوبية شبكية على الخزعة.

## اعتلال الكبب الغشائي:

يعتبر اعتلال الكبب الغشائي membranous Glomerulopathy (MGN) مسئولاً عن حوالي 25-30٪ من المتلازمة النفروزية لدى البالغين، مع قمة حدوث عمرية في العقدين الرابع والخامس. يكون الـ MGN بدئياً في 80-85٪ من المرضى. ولدى أولئك الذين يتجاوزون الستين من العمر، يكون الـ MGN مشعراً لوجود خباثة مستبطنة في حوالي 10-15٪. وتتضمن الأسباب الثانوية الأخرى كلاً من الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الكبد. مع كون التهاب الكبد B أكثر شيوعاً في مرافقة الـ MGN من التهاب الكبد C (الجدول 27-7). تكون البيلة المدماة المجهرية دون أسطوانات كريات حمر موجودة لدى حوالي 50٪ من المرضى. ويظهر المجهر الضوئي تسمك العرى الشعرية مع تشكل «مسامير» spike على الغشاء القاعدي عند التلوين بالفضة (الشكل 27-9). يكون التكاثر الخلوي غائباً. وكثيراً ما تكون الدراسات الومضانية المناعية إيجابية للـ IgG وC3 بنمط عنقودي ضمن العرى.

**الجدول 27-7: ميزات اعتلال الكبب الغشائي**

بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «لطيف»
تسمك الغشاء القاعدي الكبي مع تشكل «مسامير»، وتوضعات عنقودية لـ IgG والمتممة، وتوضعات كثيفة الكترونياً تحت ظهارية
السببية
مجهول السبب
ثانوي
إنتانية: التهاب الكبد B، الإفرنجي
تنشؤية: سرطانة الرئة، المعدة، الثدي
الأدوية: الذهب، بينسيلامين -د، الكابتوبريل
آفات وعائية كولاجينية: الذئبة الحمامية الجهازية، داء النسيج الضام المختلط



**الشكل 27-9**: اعتلال كبي غشائي يظهر «مسامير» على العرى الشعرية.

ويظهر المجهر الالكتروني توضعات كثيفة الكترونياً تحت ظهارية مع وجود امتدادات للغشاء القاعدي مجاورة للتوضعات مع غياب تام للزوائد القدمية.

إن قاعدة الأثلاث تستخدم في الـ MGN، حيث أن ثلث المرضى يظهر هجوعاً عفوياً، والثلث الآخر يستمر بإنتاج بيلة بروتينية مع وظيفة كلوية ثابتة، ويتطور الثلث الثالث نحو القصور الكلوي بمراحله النهائية خلال 5-10 سنوات. وقد بقيت هذه القاعدة دون تغيير خلال العقود الثلاث الأخيرة بالرغم من التمييز الأبكر للإصابة والسيطرة الأفضل على ارتفاع الضغط واستخدام العوامل المنقصة من البيلة البروتينية، وما يزال علاج الاعتلال الكبي الغشائي مثاراً للجدل. وتشير التحليلات المتعددة للدراسات التثبيتية الكبيرة المتعددة إلى أنه لا توجد ميزة لاستخدام الستيروئيدات القشرية لوحدها كمعالجة بدئية. كما أن التطور العفوي نحو الهجوع التام أو الجزئي لدى حوالي 40٪ من المرضى لا يبرر الاستخدام الروتيني للمعالجة السامة للخلايا لدى جميع مرضى الاعتلال الكبي الغشائي. لذلك يجب تقديم المعالجة السامة للخلايا إلى أولئك المرضى الذين يعتقد بكونهم ذوي خطورة عالية للتطور اعتماداً على عوامل سريرية مثل العمر والجنس الذكري والوظيفة الكلوية ووجود المتلازمة النفروزية والوجود النسيجي للأذية الأنبوبية الخلالية. ولدى هؤلاء المرضى، ينصح حديثاً بإعطاء الكلورامبوسيل أو السيكلوفوسفاميد مع الستيروئيدات الفموية. وهنالك بعض الدلائل الناجمة عن التحليلات المتعددة على التأثيرات المفيدة من استخدام العوامل السامة للخلايا في اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب.

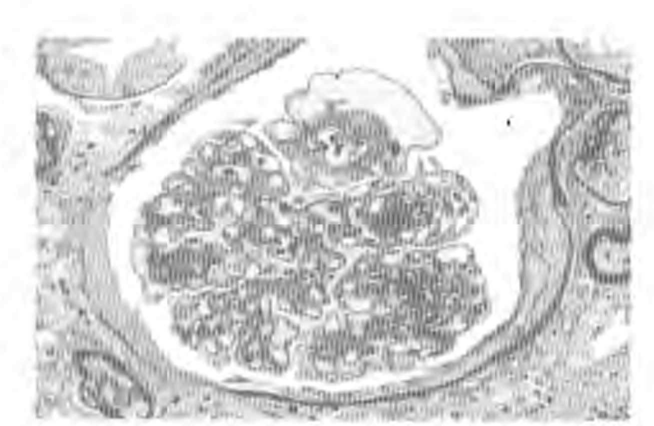
## اعتلال الكلية السكري:

يعتبر اعتلال الكلية السكري هو السبب الوحيد الأكثر أهمية في الداء الكلوي نهائي المرحلة end-stage (ESRD) في الولايات المتحدة، ويكون مسئولاً عن حوالي 40٪ من جميع مرضى ESRD. وتبلغ نسبة الحدوث الكمية للاعتلال الكلوي حوالي 30-50٪ في الداء السكري من النمط 1 وحوالي 20٪ في النمط 2، رغم أن بعض التوزعات السكانية لمرضى الداء السكري من النمط 2 (مثلاً Pima Indians) تملك نسبة حدوث أعلى للاعتلال الكلوي. إن أكثر من نصف مرضى الـ ESRD التالي للداء السكري يكونون مصابين بالداء السكري من النمط 2. وهنالك معلومات متوفرة حديثاً تدعم وبقوة مفهوم أن اعتلال الكلية السكري هو نتيجة مباشرة لعمليات إعادة الترتيب الاستقلابي المشاهدة لدى المرضى السكريين وأن إعادة استقلاب السكريات لطبيعته يمكن أن يحمي من تطور الداء الكلوي. في مرضى الداء السكري الباكر، يمكن لبعض التبدلات الكيماوية الحيوية أن تؤدي إلى زيادة الرشح، مع ارتفاع GFR فوق المستوى الطبيعي بحوالي 20-30٪.

يشكل اعتلال الكلية السكري متلازمة سريرية تتميز ببيلة ألبومينية مستمرة (<300 ملغ/24 ساعة)، مع انخفاض شديد في GFR، وارتفاع ضغط. يكون الاعتلال الكلوي نادراً خلال السنوات الخمس الأولى من الإصابة بالسكري، وتزداد نسبة حدوثه لتصل إلى القمة عند 15-20 سنة من بدء المرض. وتعتبر بيلة الألبومين المجهرية (<30 و<300 ملغ/يوم) منبئاً قوياً لتطور الاعتلال الكلوي السكري ويترافق مع زيادة نسبة الوفيات القلبية الوعائية. وبعد بدء بيلة الآلبومين المجهرية، تتطور دوماً تقريباً البيلة البروتينية (<350 ملغ/دل) خلال السنوات الخمس التالية وتترافق مع زيادة نسبة خطورة حدوث أو زيادة سوء ارتفاع الضغط الشرياني وتناقص واضح ومتزايد في الوظيفة الكلوية. يصاب 50٪ من المرضى بالـ ESRD بعد 7-10 سنوات من بدء البيلة البروتينية. وتكون سرعة تطور الإصابة لدى مرضى البيلة البروتينية متغيرة بشكل واضح، لكن إذا لم يتم علاج الاعتلال الكلوي، يتناقص الـ GFR بمعدل 1 مل/د كل شهر. وتكون هنالك نسبة عالية من مرضى الداء السكري بالنمط 2 (مقارنة مع النمط 1) تكون مصابة بارتفاع ضغط مع بيلة بروتينية متواضعة عند مراجعتهم لأول مرة، مما يشير إلى وجود آفات أخرى قد تكون مسئولة عن الأذية الكلوية. يشاهد اعتلال الشبكية السكري عند أكثر من 90٪ من مرضى الداء السكري بالنمط 1، بالمقابل هنالك حوالي ثلث مرضى النمط 2 المصابين باعتلال كلوي لا توجد لديهم دلائل على الإصابة الشبكية. وبغض النظر، إن غياب الإصابة الشبكية و/أو القصور الكلوي دون بيلة بروتينية، و/أو وجود أسطوانات كريات حمر، و/أو مستويات منخفضة من المتممة يجب أن يدفع إلى البحث عن أسباب أخرى للداء الكلوي.

رغم أن التصلب الكبي العقيدي لـ Kimmelstiel-Wilson يشكل الآفة الكبية السكرية الكلاسيكية، إلا أنه يشاهد فقط لدى 15-20٪ من مرضى اعتلال الكلية السكري. ويتألف من تزايد عقيدي في المادة الهيالينية والذي يؤدي إلى تمدد كتلي في المناطق الميزانشيمية المحيطة عبر توسع وتسمك العرى الشعرية. وتملك البؤر العقيدية توزعاً بؤرياً وشدفياً. ويعتبر التصلب الكبي المنتشر هو الآفة الأكثر شيوعاً، وهي زيادة فريدة في المزيج الميزانشيمي (الشكل 27-10). ويكون التصلب الشرياني الهياليني الذي يصيب كلاً من الشريان الصادر والوارد، بالإضافة إلى الضمور والتليف الأنبوبي الخلالي، مصاحباً لكل من الشكل العقيدي والمنتشر للتصلب الكبي السكري. تتضمن الآفات الرشحية insudative (قطيرات محفظية وأغطية ليفية) قطيرات صغيرة محبة للحمض على الجانب الجداري من محفظة بومان أو السطح الداخلي للعروة الشعرية، بالترتيب). ويعتبر وجود التوضعات الخطية لـ IgG على جدران الشعرية، بالإضافة إلى التوضعات البؤرية الشدفية لـ IgM وC3 غير نوعية.

تتضمن التداخلات العلاجية الرئيسية في اعتلال الكلية السكري كلاً من السيطرة العنيفة على سكر الدم، والمعالجة الخافضة لضغط الدم، وحصر الوارد من البروتينات الطعامية. تؤدي السيطرة المحكمة



**الشكل 27-10:** كبة مع زيادة منتشرة بالمزيج الميزانشيمي وتوسعات بشكل أم دم في العرى الشعرية نموذجية لاعتلال الكلية السكري

على غلوكوز الدم إلى منع حدوث آفات الأوعية الصغيرة السكرية في حيوانات التجربة. وتتراكم الأدلة على أن سكر الدم السوي عند الناس المصابين بالداء السكري باكراً يملك نفس التأثيرات. وتؤدي السيطرة الجيدة على ارتفاع ضغط الدم إلى إبطاء معدل التناقص في GFR. تملك مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ACE تأثيراً معاكساً للبيلة البروتينية واضحاً وتستخدم لدى المرضى المصابين باعتلال كلية سكري مخفي أو صريح أو مرضى بيلة الألبومين المجهرية، حتى لو كانوا ذوي ضغط سوي.

## اضطرابات بروتينات الدم والداء النشواني:

يعتبر الورم النقوي العديد multiple myeloma (راجع الفصل 50)، أكثر حالات اضطرابات بروتينات الدم شيوعاً، ويترافق مع اعتلال كلية أسطواني بالسلسلة الخفيفة light chain cast nephropathy (LCCN)، والذي كان يسمى سابقاً «الكلية النقوية»، وداء توضعات الغلوبولينات المناعية أحادي النسيلة monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)، والداء النشواني amyloidosis. إن LCCN وداء التوضعات ذو السلسلة الخفيفة light chain deposition disease (LCDD) يحدثان معاً في 10-15٪ من الوقت، في حين أن الداء النشواني يحدث لوحده. ويكون حوالي 50٪ من مرضى الورم النقوي العديد مصابين بالقصور الكلوي عند مراجعتهم الأولى.

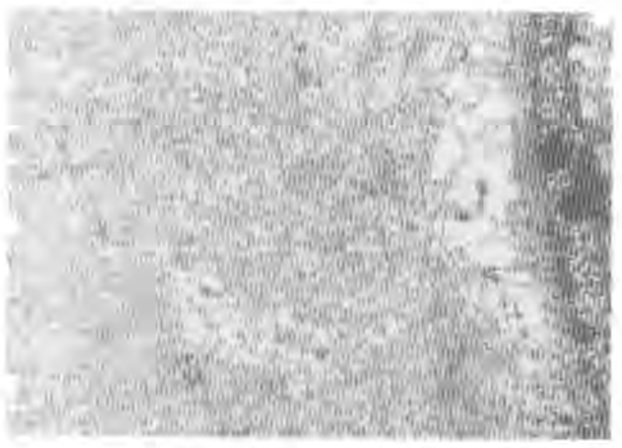
يتظاهر مرضى LCCN عادة ببيلة بروتينية مع قصور كلوي وقد يحدث تطور سريع نحو ESRD بالرغم من الإنتاج الثابت للبروتينات وإطراحها. يتميز الـ LCCN بأسطوانات أنبوبية قاصية كبيرة وغالباً ما تكون مكسورة وتحاط بخلايا عملاقة متعددة النويات. وتتألف الأسطوانات بشكل رئيسي من السلاسل الخفيفة وبروتين Tamm-Horsfall.

إن الـ MIDD يتضمن LCDD، وداء السلاسل الخفيفة والثقيلة المختلط، وداء السلاسل الثقيلة. ويشكل الـ MIDD اعتلالاً أحادي النسيلة لغاما ويتميز بتوضع الغلوبولينات المناعية في الكليتين وأعضاء حيوية أخرى في الجسم (الكبد، القلب، الأعصاب المحيطة). وتكون السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة مسيطرة، مع كون LCDD مسئولاً عن 85-90٪ من جميع حالات MIDD. تكون البيلة البروتينية موجودة في 85-90٪ من الحالات عند المراجعة الأولى. كما يتظاهر معظم المرضى أيضاً بعدم الكفاية الكلوية، ويكون التطور السريع نحو القصور الكلوي هو السير الطبيعي. يكون الـ MIDD ثانوياً للورم النقوي في 50-60٪ من الحالات، مع كون الـ 40-50٪ المتبقية تملك إما نقي طبيعي أو زيادة خفيفة في الكريات المصورية والحد الأدنى من زيادة نظائر البروتينات في الدم أو كونها طبيعية.

إن الموجودات المميزة بالمجهر الضوئي هي التصلب الكبي العقيدي المشابه للتصلب العقيدي السكري و يتأكد تشخيص الـ LCDD بالتوضعات الخطية للسلاسل الخفيفة أحادية النسيلة ( č/ė بنسبة 1/4) على طول الأغشية القاعدية الأنبوبية والكبية.

يمكن تصنيف الداء النشواني الجهازي إلى أربع أنماط حسب التركيب الكيماوي للتوضعات الليفية، والذي يتوافق مع أنماط سريرية تسمى بدئية وثانوية ووراثية ومرتبطة بالتحال. يعتبر النمط البدئي أو AL (الذي يشتق من السلسلة الخفيفة) هو النمط الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة. في حين يتطور النمط الثانوي بعد آفة إنتانية أو التهابية مزمنة، ويكون مؤلفاً من البروتينات ٨٨. هنالك العديد من الأشكال الموروثة بصفة جسمية قاهرة، والتي يكون أكثرها شيوعاً هو ما يسمى اعتلال الكلية العديد العائلي بالداء النشواني مع اشتقاق الداء النشواني من transthyretin. يحدث الشكل الرابع في مرضى التحال الدموي المزمن، ويكون الليف النشواني هو الغلوبولين المجهري بيتا-2. إن حوالي 80٪ من مرضى النمط AL أو AA للداء النشواني تحدث لديهم إصابة كلوية. وتكون المتلازمة النفروزية هي العرض البدئي في 80-85٪ من مرضى الداء النشواني الثانوي وفي حوالي 15-20٪ من مرضى الداء البدئي ونادرة في الداء النشواني العائلي. ويكون القصور الكلوي موجوداً لدى 40-50٪ عند التشخيص. يكون معدل البقيا الوسطي هو حوالي السنتين، مع كون القصور القلبي هو أشيع سبب للوفاة.

لا توجد اختبارات كيماوية حيوية يمكن الاعتماد عليها في التشخيص، ويجب الحصول على التشخيص النهائي من الخزعة النسيجية. وتكون الرشافة بالإبرة الرفيعة لشحم البطن إيجابية للداء النشواني لدى مرضى النمط البدئي أو الثانوي لكنها تكون نادرة لدى مرضى الداء النشواني المرتبط بالتحال. وغالباً ما تكون هنالك ضرورة لخزعة كلية من أجل وضع التشخيص النهائي واستبعاد جميع الآفات الأخرى. يبدو النشواني (نظير النشاء) بالمجهر الضوئي إيجابي للتلوين بأحمر الكونغو وكاسر مضاعف لضوء أخضر التفاح، ويكون ليفياً بالمجهر الالكتروني (الشكل 27-11). لا توجد معالجة نوعية للداء النشواني. ولدى مرضى الداء النشواني البدئي وورم النقي العديد، يمكن



**الشكل 27-11:** صورة بالمجهر الالكتروني تظهر الألياف غير المتفرعة المميزة للداء النشواني.

لمعالجة الورم النقوي أن تبطئ من تطور الداء النشواني.كما تركز معالجة الداء النشواني AA على تصحيح الداء الالتهابي المستبطن. يستخدم الكولشيسين لدى مرضى الداء النشواني التالي لحمى البحر الأبيض المتوسط العائلية.

## المتلازمة النفروزية مع ترسب بولي «فعال»:

يتظاهر المرضى عادة بتظاهرات المتلازمة النفروزية وتظهر لديهم بيلة مدماة مجهرية مع كريات حمر ذات أشكال شاذة مع أو بدون أسطوانات كريات حمر. أحياناً، تكون الشكوى المسيطرة عند القدوم مرتبطة بالمتلازمة الكلوية الحادة ويظهر فيما بعد لدى المريض بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي. هنالك العديد من الآفات الكبية التي يمكن أخذها بعين الاعتبار، بما فيها MPGN، والتهاب الكلية الذأبي، وفرفرية هينوخ شونلاين، وEMC.

## اعتلال الكبب الغشائي التكاثري:

قد يكون اعتلال الكبب الغشائي التكاثري membranoproliferative glomerulonephritisee (MPGN) مجهول السبب أو مرتبط بعدد من الآفات الأخرى (الجدول 27-8). ويعتبر MPGN مجهول السبب مرض الأشخاص اليافعين، مع تشخيص معظم الحالات لدى أولئك الذين يكونون بين أعمار 5-30 سنة. وبشكل عام، يكون الـ MPGN مسئولاً عن 10-15٪ من جميع حالات المتلازمة النفروزية مجهولة السبب. تكون التظاهرات السريرية متغيرة، حيث يراجع حوالي 50٪ بمتلازمة نفروزية، و25-30٪ ببيلة بروتينية لا عرضية، و15-20٪ بمتلازمة كلوية حادة. تكون البيلة المدماة والبيلة البروتينية المتزامنة موجودة لدى جميع المرضى تقريباً. وتتناقص مستويات المتممة C3 في المصل لدى أكثر من 70٪ من المرضى عند بدء الإصابة ولدى جميع المرضى تقريباً في مرحلة ما من سير المرض (راجع الجدول 27-3). ويكون وجود العامل الكلوي C3 حدثاً مرافقاً أكثر منه سبباً لـ MPGN، ولا يبدو أن وجوده يغير من الإنذار.

الجدول 27-8: ميزات اعتلال الكبب الغشائي التكاثري

| |
|---|
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «فعال» |
| مجهول السبب |
| النمط I: فرط خلوية ميزانشيمية «وانشقاق» عرى شعرية |
| النمط II: فرط خلوية ميزانشيمية مع توضعات كثيفة على الغشاء القاعدي الكبي |
| النمط III: متغيرات شكلية |
| تبدلات النمط I مع توضعات تحت ظهارية |
| تبدلات وسطية بين النمط I والنمط II |
| مترافق مع آفات أخرى |
| التهاب الكبد B وC |
| البيلة الحمامية الجهازية |
| داء الغلوبولين القري المختلط الأساسي |
| داء الكرية المنجلية |
| الحثل البروتيني الجزئي (النمط II) |

يتميز MPGN بتسمك العرى الشعرية مع تضاعف الغشاء القاعدي وفرط الخلوية الميزانشيمية، وغالباً ما يكون هنالك اشتداد فصيصي هنالك العديد من الأنماط الفرعية. يتظاهر النمط I من الـ MPGN بتوضعات تحت ظهارية مع أغشية قاعدية ذات بنية مضاعفة (راجع الشكل 27-I). وتشاهد مكونات المتممة مع أو بدون الغلوبولينات المناعية بنمط حبيبي على طول العرى الشعرية لوحدها أو مع إصابة ميزانشيمية. ويظهر النمط II (داء التوضعات الكثيفة) تبديلاً كاملاً لكامل شدفات الـ GBM بمادة كثيفة الكترونياً بشكل شديد، مما يؤدي إلى توسع واضح في GBM. ويظهر الومضان المناعي توضعات خطية لـ C3 في العرى الشعرية تترافق أحياناً مع توضعات حلقية ميزانشيمية. هنالك العديد من المتغيرات الشكلية المختلفة للنمط I من الـ MPGN تسمى النمط III من الـ MPGN.

يعتبر الـ MPGN مرضاً بطيئاً لكنه متدرج، مع انتهاء حوالي 50-60٪ من المرضى بقصور كلوي مزمن في نهاية10 سنوات. وتتضمن مشعرات الإنذار السيئ كلاً من وجود المتلازمة النفروزية و/أو ارتفاع الضغط و/أو آزوتيمية الدم و/أو الداء الأنبوبي الخلالي و/أو تشكل الأهلة عند التشخيص. نادراً ما يحدث هجوع عفوي للبيلة البروتينية لكنه لا يؤثر عادة على النتاج على المدى الطويل. ولا توجد خطة علاجية تعتبر فعالة في تدبير الـ MPGN حتى الآن.

ينكس النمط II من الـ MPGN لدى 100٪ من مرضى زراعة الكلية عملياً، لكن النكس يكون أقل شيوعاً في النمط I من الـ MPGN (حوالي 25٪). ونادراً ما يكون للنكس تأثير على النتائج على المدى الطويل، رغم أن ذلك قد يتغير مع زيادة بقيا الطعم.

## آفة الغلوبولين القري المختلطة البدئية:

تتألف الغلوبولينات القرية المختلطة من العامل الرثواني IgM أحادي النسيلة وIgG متعددة النسيلة وينتج داء الغلوبولينات القرية المختلطة البدئي essential mixed cryoglobulinemia (EMC). يحدث الـ EMC عادة في أواسط العمر، ويصيب النساء بتواتر أعلى قليلاً من الرجال. ويتظاهر بالفرفرية والحمى وظاهرة رينو والألم المفصلي والضعف. تشاهد التظاهرات الكلوية في 40-50٪ من المرضى وتتراوح من بيلة بروتينية و/أو بيلة مدماة إلى المتلازمة الكلوية الحادة. ويكون معظم المرضى مصابين بنقص المتممة في الدم، مع انخفاض في مكونات المتممة الباكرة مثل C4 وبقاء مستويات C3 طبيعية (راجع الجدول 27-3). لذلك، يكون وجود فرفرية واضحة لدى مريض مصاب ببيلة بروتينية وبيلة مدماة مع مشعرات عالية للعامل الرثواني مع أو بدون ارتفاع مستويات C4 مشعرات قوية لتشخيص EMC. ويكون MPGN مع خثارات هيالينية داخل اللمعة مميزاً لـ EMC. وتكون IgM وIgG وC3 عادة موجودة في المناطق تحت البطانية، وفي الميزانشيم والخثارات.

إن حوالي 50٪ من مرضى EMC يكونون مصابين بالتهاب الكبد C، ويمكن أن نجد كلاً من أضداد التهاب الكبد بالحمة C ومستضدات نواة التهاب الكبد بالحمة C وRNA لالتهاب الكبد C ضمن الغلوبولينات القرية والتوضعات الكلوية.و يمكن لمعالجة التهاب الكبد C بالإنترفيرون ألفا أن تؤثر بشكل إيجابي على الآفات الكبية. وتكون نسبة البقيا الكلية للمرضى المصابين بتظاهرات كلوية حوالي 75٪. إلا أن مرضى القصور الكلوي أو المتلازمة الكلوية الحادة يتطورون عادة نحو القصور الكلوي نهائي المرحلة. ويمكن أن يؤدي فصد البلاسما بغرض تقليل المساهمات

القريبة الجائلة في الدوران إلى تحسين إنذار مرضى الآفة الكلوية الشديدة، إلا أن النكس يبقى شائعاً بعد إيقاف المعالجة.

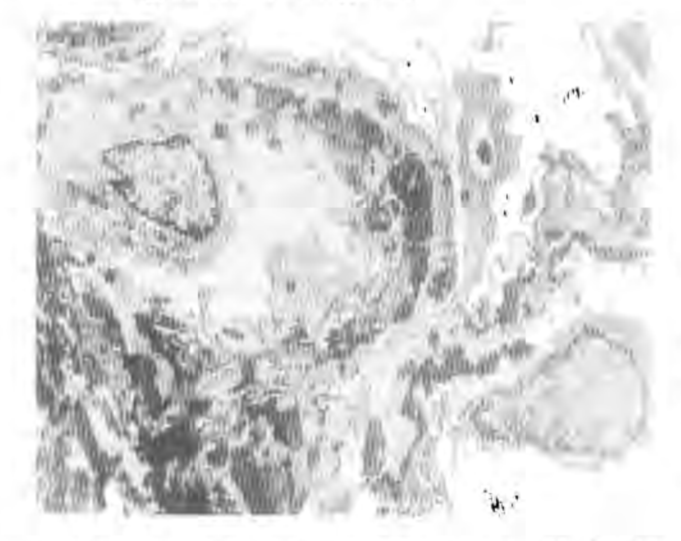
## التهاب الكبب والكلية في الذئبة

### الحمامية الجهازية:

تشكل الذئبة الحمامية الجهازية في الأصل مرضاً يصيب النسوة بأعمار صغيرة، لكنه يمكن أن يصيب كلا الجنسين في أي عمر (الفصل 80). ويعتبر هذا الداء مسئولاً عن 5-10٪ من مرضى المتلازمة النفروزية. ويمكن لهذه المتلازمة أن تشكل التظاهرات السريرية الأولى في مريض مصاب بالذئبة دون أية تظاهرات جهازية أخرى. ويدخل التهاب الكلية الذأبي ضمن التشخيص التفريقي لالتهاب الكبب والكلية ناقص المتممة مثل أي من متلازمات الداء الكبي الأخرى (الجدول 27-3). ويقوم التشخيص على دلائل مصلية لإنتاج أضداد النوى بوجود التهاب متعدد الأعضاء. وتكون الدلائل السريرية للداء الكلوي موجودة في حوالي 85-90٪ من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وتتراوح من تبدلات صغرى إلى التهاب كبب وكلية مشكل للأهلة. وفي الواقع يظهر جميع المرضى مصابين بأذية كلوية إذا تم إجراء خزعة كلية. وتكون المتلازمة النفروزية مع تثفل فعال هي الأكثر شيوعاً. كما أن 10-15٪ من المرضى يكون لديهم آزوتيمية الدم. تكون مستويات المتممة في المصل منخفضة عادة خلال فترات الداء الكلوي الفعال. ويتظاهر عدد قليل من المرضى بالـ RPGN.

تتعلق التظاهرات السريرية وشدة الآفة الكلوية عادة مع الإمراضية النسيجية المستبطنة، ويتم تصنيفها أفضل ما يمكن باستخدام مخطط منظمة الصحة العالمية (الجدول 27-9). وفي الأصل يمكن تقسيم هذه الأصناف إلى التهاب كبب وكلية تكاثري (الأنماط II وIII وIV) أو غشائي (V)، مع كون زيادة التكاثر مرافقة لسوء الإنذار. ويكون هنالك العديد من الغلوبولينات المناعية والمكونات المختلفة للمتممة موجودة دوماً (على الأغلب) ضمن الكبب ويمكن أن تصيب جميع مستويات GBM بالإضافة إلى الميزانشيم (الشكل 27-12). ويقترح أن وجود وكمية التوضعات تحت البطانية المشاهدة بالمجهر الالكتروني يمكن أن تكون مشعرات جيدة لتطور الآفة.

لا يحتاج مرضى النمط I وII لمعالجة موجهة نحو الآفات الكلوية. ويتم تدبير مرضى النمط III من الآفات الكبية عادة بأقل جرعة ممكنة من الستيروئيدات القشرية ويراقبون بشكل جيد لكشف التطور إلى شكل أكثر انتشاراً للآفة الكلوية و قد أشارت عدة دراسات طويلة الأمد لمرضى GN التكاثري المنتشر (النمط IV) ومرضى GN التكاثري البؤري الشديد إلى أن إضافة الأدوية السامة للخلايا إلى خطة البريدنيزون يمكن أن تقدم حفاظاً طويل الأمد أفضل للوظيفة الكلوية، وقد تحسن نتاج المرضى المصابين بالتهاب الكلية الذأبي حتى من النمط IV بشكل كبير خلال الـ 25 سنة الأخيرة، بحيث أصبح معدل البقيا الكلوية حالياً حوالي 85-90٪ لفترة 10 سنوات.



**الشكل 27-12:** مظهر بالمجهر الالكتروني من مريض ذئبة حمامية جهازية مع توضعات تحت بطانية كتلية، وتوضعات تحت ظهارية خفيفة وتوضعات ميزانشيمية.

يمكن لمرضى الذئبة أن يتحملوا التحال الدموي مثل مرضى القصور الكلوي غير الذأبي. وفي الواقع، ولأسباب غير واضحة حتى الآن، يمكن لمرضى الذئبة الذين يوضعون على تحال دموي بشكل مزمن أن يلاحظوا تحسناً ملحوظاً في التظاهرات الأخرى للذئبة. يمكن أيضاً تحمل عملية زرع الكلية، مع كون نسبة نكس GN الذأبي نادرة نسبياً.

### فرفرية هينوخ – شونلاين:

تشاهد فرفرية هينوخ - شونلاين غالباً لدى الأطفال (الصبيان أكثر من البنات) وتتميز بآفات فرفرية على الإليتين والساقين، مع ألم بطني

**الجدول 27-9: التصنيف النسيجي والتظاهرات السريرية والإنذار في التهاب الكلية بالذئبة الحمامية الجهازية**

| النمط النسيجي | تصنيف WHO | التكرار (٪)[1] | البيلة البروتينية (٪) | المتلازمة النفروزية (٪)[2] | آزوتيمية الدم (٪)[3] |
|---|---|---|---|---|---|
| طبيعي | I | 5> | | | |
| ميزانشيمي | II | 15 | 70 | 0 | حوالي 10 |
| تكاثري موضعي | III | 20 | 100 | 15 | 20 |
| تكاثري منتشر | IV | 50 | 100 | حوالي 90 | 75 |
| غشائي | V | 15 | 100 | حوالي 90 | 20 |

(1) نسبة مرضى الذئبة الحمامية الجهازية الذين يظهرون هذه الآفة بالخزعة الكلوية
(2) بيلة بروتينية تتجاوز 3 غ/24 ساعة
(3) كرياتينين المصل يتجاوز 1.2 ملغ/دل، او بولة آزوتية دموية تتجاوز 25 ملغ/دل

نوبي، وألم مفصلي، وحمى، ودعث، وبيلة بروتينية (غالباً ضمن المجال النفروزي) مع بيلة مدماة وأسطوانات كريات حمر. ولا تنخفض مستويات C3 في المصل.

تظهر الكبب درجات مختلفة من فرط الخلوية الميزانشيمية، ويتناقص الإنذار مع زيادة التكاثر. وفي حالات نادرة، يحدث تشكل الأهلة الغزير مترافقاً مع تطور سريع نحو القصور الكلوي. ويكون وجود الغلوبولين المناعي IgA والمتممة C3 في الميزانشيم مسيطراً. مع وجود العديد من التوضعات الميزانشيمية الكثيفة الكترونياً التي تظهر بالمجهر الالكتروني. يظهر الجلد في منطقة الآفات والمنطقة الخالية من الآفات توضعات IgA وC3 في الشعيرات الجلدية، مع IgA خطي عند الاتصال البشروي الأدمي في 15-20٪ من الحالات.

تميل فرفرية هينوخ شونلاين نحو السير السليم البطيء المحدد ذاتياً للهجوع والنكس، وتختفي عادة بعد أشهر قليلة أو سنوات. ويشفى أكثر من نصف المرضى بشكل كامل من إصابتهم الكلوية، لكن يتطور حوالي 10٪ نحو ESRD. ويشير وجود المتلازمة النفروزية المستمرة أو المتلازمة الكلوية الحادة عند البدء أو العمر المتقدم إلى إنذار سيء، وتبقى المعالجة غير مثبتة للتظاهرات الكلوية في فرفرية هينوخ شونلاين. رغم أن المرضى الذين يتميزون بتشكل أهلة مفرط يجب أن يتم علاجهم بشكل هجومي. ويبقى النكس غير شائع لدى مرضى زرع الكلية.

## الشذوذات البولية اللاعرضية:

هنالك العديد من الآفات الكلوية يمكن أن تتظاهر بشكل بيلة بروتينية معزولة أو بيلة مدماة مع أو بدون بيلة بروتينية (الجدول 27-10). وتشكل البيلة البروتينية المعزولة دون بيلة مدماة عادة حدثاً عرضياً لدى مرضى لا عرضيين. ويطرح هؤلاء المرضى عادة أقل من 2 غ من البروتين يومياً مع تثفل بولي لطيف وتكون الوظيفة البولية طبيعية لديهم. وتكون البيلة البروتينية عند 60٪ من هؤلاء المرضى انتصابية، حيث تغيب عند الاستلقاء وتعود لتظهر عند الوقوف. وتكون النتيجة طويلة الأمد للبيلة البروتينية المعزولة (انتصابية أو لا علاقة لها بالوضعة) ممتازة، حيث تظهر الغالبية العظمى من المرضى تراجعاً ثابتاً في إطراح البروتين. لكن، عند بعض المرضى، تشكل هذه الحالة تظاهرة باكرة لآفة كبية أكثر جدّية مثل الاعتلال الكبي الغشائي، اعتلال الكية بالـ IgA (IgAN)، التصلب الكبي البؤري، اعتلال الكلية

**الجدول 27-10**: الشذوذات البولية اللاعرضية

| |
|---|
| بيلة بروتينية معزولة |
| بيلة بروتينية دون بيلة مدماة |
| بيلة بروتينية انتصابية |
| بيلة مدماة معزولة (مع أو بدون بيلة بروتينية) |
| اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A (داء برغر) |
| التهاب الكلية الوراثي |
| متلازمة ألبورت |
| داء الغشاء القاعدي الرقيق |
| البيلة المدماة الناكسة السليمة |

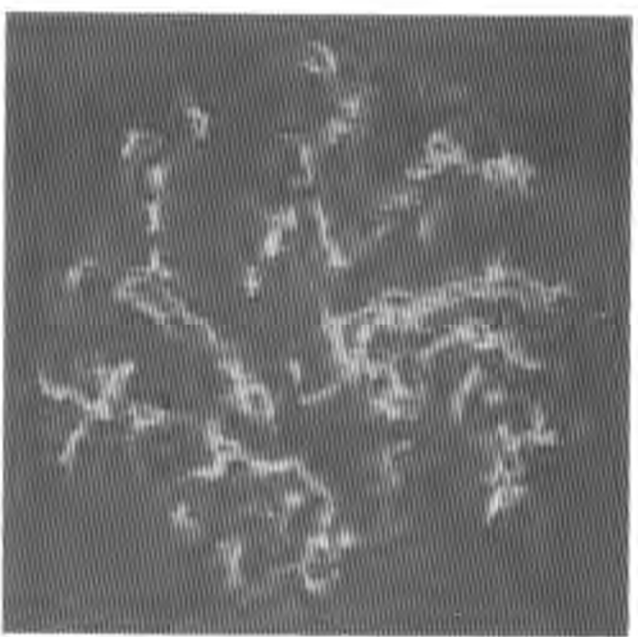
السكري، أو الداء النشواني. وفي النهاية، يجب ملاحظة أن البيلة البروتينية الخفيفة يمكن أن ترافق مرضاً حموياً، أو قصور قلب احتقاني، أو آفات إنتانية.

تشكل البيلة المدماة اللاعرضية تظاهرة بدئية لعدد من الآفات الكبية النوعية مثل IgAN، التهاب الكلية الوراثي، متلازمة الغشاء القاعدي الرقيق، البيلة المدماة الناكسة السليمة. كما يمكن للبيلة المدماة أن تشكل مظهراً باكراً مكتشف صدفة لآفة كبية أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية أو GN بعد الإنتان.

## اعتلال الكلية بالـ IgA (داء برغر):

يتميز اعتلال الكلية بالـ IgA (IgA nephropathy) [IgAN] بتوضعات ميزانشيمية للـ IgA (الشكل 27-13). ويكون مسئولاً عن 40-50٪ من مرضى البيلة المدماة غير العرضية وهو السبب الأكثر شيوعاً للداء الكبي البدئي في جميع أنحاء العالم. عادة لا يكون الـ IgAN مختفياً خلال فحص روتيني للبول، مما يشير إلى بيلة مدماة لا عرضية. ويتظاهر المريض العرضي عادة ببيلة مدماة واضحة بعد مرضى حموي، مع كون الرجال يصابون بـ 2-3 أضعاف أكثر من النساء، وتكون إصابة البيض أكثر شيوعاً بكثير من السود. ومعظم المرضى يكونون بين عمري 15 و35 سنة. وعادة تبقى هنالك بيلة مدماة مجهرية مستمرة بعد زوال البيلة المدماة العيانية. ويكثر وجود بيلة بروتينية خفيفة أقل من 1 غ/يوم، في حين تشاهد البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي لدى 10-15٪ من المرضى. وتكون مستويات المتممة في المصل طبيعية.

تتراوح التبدلات بالمجهر الضوئي من كبة طبيعية (الدرجة I) إلى فرط خلوية ميزانشيمي (الدرجة II)، إلى مجموعة مختلطة من الشذوذات تتضمن التصلب الشدفي وتشكل الأهلة والضمور الأنبوبي والتليف الخلالي (الدرجة III). يعتبر وجود توضعات ميزانشيمية من



**الشكل 27-13**: ومضان مناعي يظهر توزعاً ميزانشيمياً للغلوبولين المناعي A.

الـ IgA مشخصاً لهذا المرض (راجع الشكل 27-13). كما نجد لدى بعض المرضى أيضاً توضعات ميزانشيمية للـ IgG وC3.

يتطور القصور الكلوي التدريجي لدى 40-50٪ من المرضى بعد 20 سنة. ويظهر لدى البعض تطور أكثر سرعة، مع حدوث القصور الكلوي خلال أقل من 4 سنوات. تتضمن مشعرات الإنذار السيئ كلاً من البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي، ارتفاع الضغط، التبدلات عالية الدرجة على الخزعة الكلوية. لا توجد حتى الآن معالجة فعالة. ويحدث نكس توضعات IgA الميزانشيمية بشكل متكرر في الكلية المزروعة لكن مع حد أدنى من التأثيرات طويلة الأمد على الوظيفة.

## التهاب الكلية الوراثي (متلازمة ألبورت):

يتظاهر التهاب الكلية الوراثي hereditary nephritis عادة في الطفولة ببيلة مدماة مجهرية، مع أو بدون بيلة مدماة عيانية متقطعة. وأحياناً تحدث بيلة بروتينية خفيفة، لكن المتلازمة النفروزية تكون نادرة. يبدأ الصمم الحسي العصبي sensorineural deafness بالظهور بعد عمر الـ 15 سنة لدى حوالي 50٪ من المرضى. وقد تظهر القصة العائلية أي من العديد من الأنماط الأخرى. رغم أن 80٪ من الأسلاف يظهرون بعض الوراثة المرتبطة بالجنس. وأكثر من نصف هؤلاء تنتج الإصابة لديهم عن طفرة في *COL4A5*. وهي مورثة تتوضع على Xq22 وتعطي شيفرة السلسلة ألفا5 من الكولاجين بالنمط IV. يصاب الصبيان عادة بشكل أكثر تكراراً من البنات وغالباً ما يتطور القصور الكلوي في عمر 30. يظهر المجهر الضوئي خلايا رغوية خلالية غير نوعية. ويكون الومضان المناعي سلبياً للغلوبولينات المناعية والمتممة. وتتضمن الشذوذات المشخصة بالفحص بالبنية الفائقة ultrastructural كلاً من مناطق متبدلة من العرى الشعرية المتسمكة والمترققة مع تسطح وانشقاق الـ GBM.

لا توجد معالجة فعالة حتى الآن. وقد تبين أن الـ GBM لدى مرضى متلازمة ألبورت لا يتفاعل مع الأضداد الموجهة ضده، مما يشير إلى نص مستضدات معينة ضمنه. لذلك، بالرغم من أن متلازمة ألبورت لا تنكس لدى مرضى زرع الكلية، إلا أن الطعوم الغيرية يمكن أن تطور GN بأضداد موجهة نحو GBM بسبب وجود مستضدات GBM، لذلك يصاب المستقبل بنقص تحملٍ مناعي.

## داء الغشاء القاعدي الرقيق:

يشكل داء الغشاء القاعدي الرقيق thin basement membrane disease اعتلال كبي وراثي مسيطر بالغشاء القاعدي، وتنجم بعض الحالات عن طفرة في مورثة *COL4A4* عند الموضع 2q35q37. يتظاهر المرض عادة ببيلة مدماة مجهرية دون بيلة بروتينية لدى بالغ شاب لا عرضي. يكون الفحص بالمجهر الضوئي والومضان المناعي طبيعياً. في حين أن الفحص بالبنية الفائقة يظهر الـ GBM المترقق بشكل واضح. الإنذار ممتاز، رغم أن القليل من الأقارب يمكن أن تتطور الإصابة لديه نحو القصور الكلوي.

## البيلة المدماة الناكسة السليمة:

تكون الغالبية العظمى من هؤلاء المرضى بالغين صغار تظهر لديهم بيلة مدماة مجهرية أثناء إجراء فحص بول روتيني أو تظهر لديهم بيلة مدماة عيانية مراهقة لآفة حموية أو جهد أو تمنيع. وتظهر في الجدول

الجدول 27-11: الأسباب الشائعة للبيلة الدماة حسب العمر والجنس

| |
|---|
| عمر 0-20 سنة |
| التهاب الكبب والكلية |
| إنتان السبيل البولي |
| شذوذات ولادية في السبيل البولي |
| عمر 20-40 سنة |
| إنتان السبيل البولي (إناث > ذكور) |
| حصيات |
| سرطان مثانة |
| عمر 40-60 سنة |
| إنتان السبيل البولي (إناث > ذكور) |
| سرطان مثانة |
| حصيات |
| عمر > 60 سنة (ذكور) |
| الضخامة الموثية السليمة |
| سرطان المثانة |
| إنتان السبيل البولي |
| عمر > 60 سنة (إناث) |
| إنتان السبيل البولي |
| سرطان المثانة |

27-11 لائحة بالأسباب الشائعة للبيلة المدماة. ويعتبر فرط كالسيوم البول سبباً شائعاً للبيلة المدماة المجهرية والعيانية لدى الأطفال. وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أن البالغين يملكون نفس النتائج من فرط كالسيوم البول وفرط بولات البول. تشخص البيلة المدماة الناكسة السليمة لدى مرضى مصابين ببيلة مدماة لا عرضية عند استبعاد الاحتمالات الأخرى. وتكون الخزعة الكلوية طبيعية أساساً. ويعتبر الإنذار بشكل عام ممتاز، مع حدوث الهجوع التام بعد خمس سنوات لدى 50٪ من المرضى. وتطور القليل فقط نحو تناقص الوظيفة الكلوية.

### آفاق مستقبلية

يشكل اعتلال الكلية السكري السبب الأكثر شيوعاً للآفة الكبية والمرض الكلوي المتقدم. وهنالك الكثير من الجهد يبذل من أجل كشف المرضى ذو الخطورة العالية للإصابة باعتلال الكلية السكرية باستخدام مشعرات وراثية إضافة إلى المشعرات الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، هنالك العديد من الوسائط تستخدم حالياً لمعالجة المرضى المصابين باعتلال الكلية السكري. في النهاية، تملك الجهود لتحقيق سيطرة أفضل على سكر الدم تأثيراً واضحاً في منع تطور اعتلال الكلية السكري. إن مشاركة ما سبق تملك تأثيراً كبيراً في العقد القادم أو ما شابه.

لقد حدثت تطورات رئيسية نحو فهم الآليات الكيماوية الحيوية والخلوية والجزيئية للآفات المختلفة التي تسبب الأذية للكبب والبيلة البروتينية. وبسبب هذه التطورات، يمكن للوسائط العلاجية أن توجه نحو التعامل مع هذه العمليات الإمراضية.

الفصل 28

# الآفـــات خـــارج الكبيـــة الرئيســـية

## اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي:

يشمل اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي tubulointerstitial nephropathy على مجموعة من الآفات السريرية التي تؤثر بشكل أساسي على الأنابيب والخلال الكلوي، مع الحفاظ نسبياً على الكبب والجهاز الوعائي الكلوي. ويمكن تصنيف معظم حالات اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي ضمن نمطين رئيسيين حسب التبدلات الشكلية، بالإضافة إلى معدل تدهور الوظيفة الكلوية. يسبب التهاب الكلية الخلالي الحاد acute interstitial nephritis تدهوراً سريعاً (أيام - أسابيع) في الوظيفة الكلوية ويتميز نسيجياً برشاحة التهابية حادة. أما اعتلال الكلية الخلالي المزمن chronic interstitial nephropathy فيحدث تدهوراً اقل سرعة (سنوات) في الوظيفة الكلوية ويتميز نسيجياً بتليف وتندب خلالي مسيطر، مع مقدار متغير لكنه مؤثر من الارتشاح بأحاديات النواة.

### التهاب الكلية الخلالي الحاد:

يشكل التهاب الكلية الخلالي الحاد AIN متلازمة سريرية مرضية تتميز ببدء مفاجئ للعلامات السريرية على سوء الوظيفة الكلوية مترافقة مع رشاحة خلوية التهابية مسيطرة من الخلال الكلوي. وتعتبر سبباً هاماً في القصور الكلوي الحاد acute renal failure (ARF) حيث تشكل ما يقارب 10-20٪ من جميع أسبابه.

#### السببية:

تظهر أكثر أسباب AIN شيوعاً واضحة في الجدول 28-1. وتنجم الأسباب جيدة التوثيق عن اختلاطات المعالجة بطيف واسع من الأدوية، خاصة الصادات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. كما يبدو أن هنالك عوامل إنتانية معينة مثل داء البريميات الرقيقة leptospirosis وداء المؤتمرين legionnaires وداء وحيدات النوى mononucleosis تحدث ميلاً خاصة لحدوث الـ AIN.

يمكن أن يتم تصنيف التهاب الحويضة والكلية الحاد acute pyelonephritis نسيجياً كأحد أشكال الـ AIN. بالمقارنة مع الشكل التحسسي للـ AIN، يترافق التهاب الحويضة والكلية الحاد مع غزو جرثومي مباشر للب الكلية. وتكون التظاهرات السريرية المسيطرة هي تظاهرات الإنتان والحمى والقشعريرة وألم الخاصرة، ونادراً ما يؤدي التهاب الحويضة والكلية الحاد إلى حدوث ARF.

يتم عادة استبعاد التهاب الكبب والكلية الحاد من تصنيف الـ AIN (رغم أنها تترافق أحياناً برشاحة التهابية خلالية). ولدى بعض المرضى، كما هو الأمر في الذئبة الحمامية الجهازية، يمكن للالتهاب الخلالي أن يكون غير متناسب مع درجة الأذية الكبية، ويكون التهاب الكلية الخلالي هو الوضع المسيطر.

#### المظاهر السريرية:

تتضمن التظاهرات السريرية الرئيسية للـ AIN تطور القصور الكلوي الحاد. ويظهر لدى العديد من المرضى تظاهرات سريرية لتفاعل فرط الحساسية مع بعض المشاركة مع الحمى والاندفاعات الجلدية وكثرة الحمضات eosinophilia المحيطي والألم المفصلي. ويكون غياب أحد أو جميع هذه المظاهر أمراً شائعاً لذلك لا يستبعد تشخيص الـ AIN. ويكون ارتفاع الضغط والوذمة، التي تعتبر موجودات هامة في التهاب الكبب والكلية الحاد، غير شائعة في الـ AIN.

غالباً ما تكون علامات الالتهاب الكلوي مرافقة للـ AIN، وتشكل الشذوذات البولية المفتاح الأول في تشخيص الـ AIN لدى مريض ARF. وتعتبر البيلة المدماة (أحياناً عيانية) والبيلة القيحية العقيمة وأسطوانات الكريات البيض من الموجودات الشائعة في الـ AIN، خاصة التالي للأدوية. وتعتبر بيلة الحمضات (التي تشاهد بتلوين هانسل) مشعراً قوياً للـ AIN لكنها لا تراقب في أغلب الأحيان. كما تكون البيلة البروتينية الخفيفة إلى المعتدلة (عادة <1 غ/يوم) موجودة في الغالبية العظمى من المرضى. وتشمل اضطرابات الشوارد التي ترافق الـ AIN كلاً من فرط بوتاسيوم الدم والحماض الأنبوبي الكلوي renal tubular acidosis (RTA) وضياع الصوديوم بولياً. ويتم وضع تشخيص أكيد للـ AIN فقط عن طريق خزعة الكلية، والتي قد تستطب إذا كان تشخيص ARF غير مؤكد. وقد يكون التصوير بالغاليوم مفيداً في تفريقه عن التنخر الأنبوبي الحاد acute tubular necrosis (ATN). وفي التهاب الكلية الخلالي الحاد الناجم عن رشاحة التهابية كثيفة، يمكن أن تتوهج الكلية. في حين أنها لا تتوهج في ATN، لكن النتائج السلبية الكاذبة يمكن أن تشاهد ولا تعتبر سلبية الفحص مبرراً لاستبعاد AIN.

يعتبر إيقاف الدواء المسبب الخطوة العلاجية الأولى لدى مرضى الـ AIN المحدث دوائياً. وفي الحالات التي يتم فيها استخدم صادات لمعالجة إنتان مستبطن، يمكن استخدام صاد مناسب آخر. وفي معظم الحالات يؤدي ذلك إلى استعادة الوظيفة الكلوية خلال عدة أسابيع. ويمكن أن يؤدي تطبيق جلسة علاج بالستيروئيدات القشرية عالية الجرعة (البريدنيزون 1 ملغ/كغ/يوم لفترة 1-2 أسبوع) إلى تسريع الشفاء، لكن الخطورة المضافة لدى مرضى الإنتانات المستبطنة يجب أخذها بعين الاعتبار مقابل الفوائد المحتملة.

### اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن:

يشكل اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن chronic tubulointerstitial nephropathy حدثية سريرية إمراضية تتميز سريرياً بقصور كلوي بطيء التطور، وبيلة بروتينية خارج المجال النفروزي، وشذوذات أنبوبية

الجدول 28-1: أسباب التهاب الكلية الخلالي الحاد

| |
|---|
| **أدوية** |
| الأدوية مضادات الجراثيم |
| البنسلينات (خاصة الميثيسيلين) |
| الريفامبين |
| السولفوناميدات |
| السيبروفلوكساسين |
| السيفالوسبورينات |
| مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية |
| الألوبيرينول |
| المدرات السلفوناميدية |
| **إنتانات جهازية** |
| داء المؤتمرين |
| داء البريميات الرقيقة |
| الإنتانات بالعقديات |
| الإنتان بالحمة المضخمة للخلايا |
| داء وحيدات النوى الخمجي |
| **إنتانات كلوية بدئية** |
| التهاب الحويضة والكلية الجرثومي الحاد |
| **شذوذات مناعية** |
| رفض الطعم الغيري الحاد |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| متلازمة جوغرن |

وظيفية. من الناحية الإمراضية، يتميز بتليف خلالي مع ضمور وفقدان الأنابيب الكلوية. ويعتبر اعتلال الكلية الخلالي المزمن سبباً هاماً للقصور الكلوي المزمن chronic renal failure ويبدو أنه يكون مسئولاً عن 15-30٪ من جميع حالات الداء الكلوي نهائي المرحلة ESRD.

## التشخيص والميزات السريرية:

يتميز اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن برشاحة خلوية أحادية النواة خلالية مع تليف وضمور أنبوبي. وتكون هذه الشذوذات الأنبوبية (مثل الحماض) شديدة بشكل غير متناسب مع درجة القصور الكلوي (الجدول 28-2). حيث يبدي معظم مرضى اعتلال الكلية الخلالي المزمن دلائل سريرية قليلة أو معدومة على الالتهاب الكلوي الفعال، وقد يظهر تحليل البول بيلة قيحية معتدلة مع الحد الأدنى من البيلة المدماة، وتظهر في بعض الحالات كريات بيض وأسطوانات محببة. وتكون مستويات البيلة البروتينية عادة أقل من 1 غ/يوم.

توجد أسباب خاصة لالتهاب الكلية الخلالي المزمن تميل لأن تؤذي شدفة معينة من النفرون وبالتالي تبدل فقط من الوظيفة التي تكون محصورة ضمن هذا القسم المصاب. إن آفات مثل الورم النقوي العديد أو الانسمام بالمعادن الثقيلة (التي تؤثر بشكل رئيسي على البنى الأنبوبية القريبة) يمكن أن تتظاهر بـ RTA قريب، بيلة غلوكوزية، بيلة حموض أمينية، بيلة حمض البول. كما يشاهد الـ ART القاصي وضياع الملح وفرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى الأذية الأنبوبية القاصية، كما يحدث في الانسداد المزمن أو الداء النشواني. بالمقابل،

الجدول 28-2: الموجودات السريرية التي تشير إلى الداء الأنبوبي الخلالي المزمن

| |
|---|
| حماض استقلابي مفرط الكلور (غير متناسب مع درجة القصور الكلوي) |
| فرط بوتاسيوم الدم (غير متناسب مع درجة القصور الكلوي) |
| تناقص القدرة على تكثيف البول الأعظمية (تعدد بيلات، بوال ليلي) |
| متلازمة فانكوني جزئية أو كاملة |
| بيلة فوسفاتية |
| بيلة بيكاربونات |
| بيلة حموض أمينية |
| بيلة حمض البول |
| بيلة غلوكوزية |
| تحليل البول |
| قد يكون طبيعياً لكنه يحتوي على عناصر خلوية، غياب أسطوانات RBC |
| بيلة بروتينية خفيفة (<2 غ/يوم)، غياب البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي |

RBC- كريات دم حمراء

يمكن لمرضى اعتلال الكلية بالمسكنات أو داء الخلايا المنجلي أو داء الكلية عديدة الكيسات polycystic kidney disease (PKD) أن يتظاهروا بتعدد بيلات ينجم عن ضعف مكثف للبول تالي لإصابة لبية.

## أسباب خاصة لاعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن

**(الجدول 28-3)**

**انسداد الطريق البولي:** يعتبر انسداد الطريق البولي هو السبب الأكثر أهمية لاعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن. وقد نوقشت في مكان آخر من هذا الفصل.

**التهاب الحويضة والكلية المزمن مع اعتلال الكلية القلسي:** يشير مصطلح التهاب الحويضة والكلية المزمن chronic pyelonephritis بشكل خاص إلى موجودات شعاعية تظهر شذوذاً في الحويضة والكؤيسات تكون مسيطرة بشكل نموذجي أكثر في القطبين العلوي والسفلي. ومن المقبول بشكل عام حالياً أن البيلة الجرثومية لوحدها غير كافية لإنتاج أذية كلوية مزمنة. تنجم آفة التهاب الحويضة والكلية المزمنة عن قلس مثاني حالبي أو إنتان في السبيل البولي مترافق مع الانسداد. ويكون تطور البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي ناجم غالباً عن تصلب شدفي بؤري يشاهد بالمشاركة مع القلس ويسبب إنذاراً سيئاً.

**الأدوية:** وتشمل:

**اعتلال الكلية بالمسكنات:** إن الاستهلاك المفرط لمسكنات خاصة مثل الفيناستين أو الأسيتامينوفين (الفيناسيتين غالباً ما ينقلب إلى أسيتامينوفين)، الذي يشارك عادة مع الأسبرين، يمكن أن يؤدي إلى التهاب كلية خلالي مزمن. يحدث اعتلال الكلية بالمسكنات بشكل أكثر تكراراً عند النساء اللواتي يستخدمن مقادير عالية (تناول مجمل لأكثر من 3 كغ) من مزيج المسكنات مع خافضات الحرارة. وغالباً لا يذكر المرضى تناول المسكنات، لذلك عند الشك بالتشخيص، يجب التحقق

الجدول 28-3: الحالات المترافقة مع اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن

| الجدول 28-3: الحالات المترافقة مع اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن |
|---|
| **أدوية انسداد السبيل البولي** |
| المسكنات/ NSAIDs |
| النيتروزيوريا |
| السيسبلاتين |
| التاكروليموس |
| الليثيوم |
| **آفات وعائية** |
| التصلب الكلوي |
| الداء العصيدي الصمي |
| **المعادن الثقيلة** |
| الرصاص |
| الكادميوم |
| **آفات استقلابية** |
| فرط حمض البول في الدم/فرط حمض البول في البول |
| فرط كلس الدم/ فرط كلس البول |
| فرط أوكسالات البول |
| استنزاف البوتاسيوم |
| داء السيستين |
| **آفات وراثية** |
| الداء الكيسي اللبي |
| التهاب الكلية الوراثي |
| داء الكلية عديدة الكيسات |
| اعتلالات الخضاب المنجلية |
| **خباثات وآفات حبيبومية** |
| الورم النقوي العديد |
| الساركوئيد |
| التدرن |
| الالتهاب الحبيبومي لواغنر |
| **آفات مناعية** |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| متلازمة جوغرن |
| داء الغلوبولينات القرية في الدم |
| متلازمة غودباستشر |
| التهاب الأوعية |
| الداء النشواني |
| رفض الطعم الغيري الكلوي |
| **آفات أخرى** |
| اعتلال الكلية لـ Balkan |
| التهاب الكلية الإشعاعي |
| اعتلال الكلية العشبي الصيني |

NSAIDs = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

من اعتلال الكلية بالمسكنات بدقة. ويمكن أن يترافق كل من الشدة العاطفية والاضطرابات النفسية العصابية والاضطرابات الهضمية بشكل شائع مع اعتلال الكلية بالمسكنات. يكون فقر الدم موجوداً في أغلب المرضى ويكون شديداً أكثر مما يمكن عزوه إلى درجة القصور الكلوي. وينجم ذلك عن فقدان الدم الهضمي المرافق الذي يكثر حدوثه في هذه الحالة. إن التخلص من الحليمات الصغيرة المتنخرة إلى داخل السبيل البولي قد يترافق مع حدوث بيلة مدماة عيانية، مع ألم خاصرة (قولنج حالبي) ومرور النسيج ضمن البول وتناقص مفاجئ في الوظيفة الكلوية.

هنالك العديد من الموجودات التي تشاهد في تصوير الطريق البولي عبر الوريد أو تصوير الحويضة بالطريق الراجع، ومنها ضعف امتلاء الكؤيسات الناجم عن وجود حليمة منسلخة (علامة الحلقة)، والتي يمكن أن تقترح التشخيص. ويشير إظهار تنخر الحليمة مع غياب الأسباب الشائعة الأخرى (مثل الداء السكري، انسداد الطريق البولي، الإنتان، داء الخلية المنجلية) إلى اعتلال الكلية بالمسكنات. ويعتبر تصوير الكليتين بالطبقي المحوري الطريقة التشخيصية المفضلة، حيث يمكن أن تظهر وجود التكلسات الحليمية والمنظر غير الطبيعي للقشر الكلوي. ويكون مرضى اعتلال الكلية بالمسكنات ذوي خطورة عالية لتطور سرطانة الخلية الانتقالية في السبيل البولي لديهم، خاصة في الحويضة الكلوية. ومع إيقاف المسكنات، تستقر الوظيفة الكلوية بشكل عام.

**العوامل السامة للخلايا ومثبطات المناعة:** هنالك العديد من العناصر مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس والسيسبلاتين والنيتروزيوريا التي تترافق بشكل أكثر مع ARF يمكن أن تسبب اعتلال كلية أنبوبي خلالي مزمن. وتعتبر السيكلوسبورين والتاكروليموس عوامل مثبطة للكالسينيورين تستخدم كأدوية مضادة للرفض، وتؤدي إلى تليف خلالي في الكلية على المدى الطويل غالباً وتعتبر سبباً هاماً لفقدان الكلية المزروعة المتأخر.

**الآفات الوعائية: وتشمل:**

**التصلب الكلوي مفرط الضغط:** تعتبر العلامة الإمراضية المميزة للتصلب الكلوي السليم هي اعتلال الشرينات التي تكون أكثر وضوحاً في الشرينات الواردة وداخل الفصيصات. ويبدو أن التبدلات الخلالية والكبية تكون ناجمة عن نقص التروية التالي. ويمكن للضمور الأنبوبي والتندب الخلالي أن تعتبر علامات سابقة للأذية الكبية في التصلب الكلوي الشرياني.

**التهاب الكلية الإشعاعي:** تكون الأذية الكلوية الواضحة سريرياً نادرة في جرعات أقل من 1000-2000 سنتي غراد، لكنها تتطور لدى حوالي 50٪ من المرضى الذين يتلقون جرعات أكبر. وفي المرحلة الباكرة من التهاب الكلية الإشعاعي يكون كلاً من التنخر الأنبوبي وتسمك الطبقة المتوسطة والبطانية في الشرايين الكلوية الصغيرة وأذية البطانة الكبية موجودة. فيما بعد، يسيطر التصلب الكبي والتسمك الكولاجيني في الشرايين الكلوية الصغيرة والتليف الخلالي على الصورة السريرية. وتظهر دلائل الأذية الكلوية عادة بعد عدة شهور أو سنوات من تشعيع الكلية.

**المعادن الثقيلة: وتشمل:**

**الرصاص:** رغم أن التعرض المهني للرصاص قد تراجع منذ عقد الستينات، إلا أن التعرض البيئي لأبخرة الرصاص ما يزال مرتفعاً نسبياً. يحدث التعرض للرصاص أحياناً كنتيجة لتلوث مياه الشرب (من الفحم الرصاصي، مفاصل اللحام المعدني) أو من استهلاك ويسكي «شروق القمر» moonshine Whiskey. يتراكم الرصاص في الخلايا الأنبوبية ويحدث أذية أنبوبية قريبة مسيطرة، والتي قد تؤدي إلى بيلة غلوكوزية وبيلة حموض أمينية وآفة خلالية مزمنة. إن الثلاثية السريرية لارتفاع الضغط وداء النقرس (النقرس «المرير» saturnine gout) والقصور الكلوي لدى مريض إلى احتمالية اعتلال الكلية بالرصاص. ويمكن لحمض الإيتلين ثنائي الصوديوم ثنائي أمين تترا أسيتات (وهو أحد مستخلبات الرصاص) أن يتم استخدامه في اختبار

لحمولة الرصاص بالإضافة إلى معالجة بعض حالات اعتلال الكلية بالرصاص.

**الشذوذات الاستقلابية:** رغم أن فرط حمض البول في الدم طويل الأمد يترافق مع سوء وظيفة كلوية، إلا أن دور فرط حمض البول المزمن في الدم في إنتاج قصور كلوي ليس واضحاً بشكل تام حتى الآن. وتترافق حالات اعتلال الكلية بحمض البول الكلاسيكية مع نقرس حصيبي tophaceous وهو نادر في هذه الأيام. ويتميز بحصيبات من حمض البول تتوضع ضمن البرانشيم الكلوي. وقد يكون تصاحبها مع ارتفاع مستويات حمض البول في الدم والقصور الكلوي ناجماً عن تناقص إفراز حمض البول من قبل خلايا الأنيوب القريب.

تعتبر كلاً من فرط أوكسالات البول البدئي وفرط أوكسالات البول المعوي وداء السيستين آفات وراثية. ويمكن أن تؤدي إلى التهاب كلية خلالي مزمن وما ينتج عنه من قصور كلوي نهائي المرحلة ESRF. كذلك يمكن أن يؤدي نقص بوتاسيوم الدم وفرط كلس الدم إلى حدوث أذية أنبوبية مزمنة، تؤدي بالنهاية إلى بيلة تفهة كلوية. وقد يؤدي فرط كلس الدم المزمن إلى داء تكلس كلوي والتهاب كلية خلالي مزمن والذي يمكن أن يكون بطيئاً فقط وقابل للتراجع بشكل جزئي.

**الخباثات:** تعتبر الإصابة الكلوية شائعة في مرضى الورم النقوي العديد. ويشاهد القصور الكلوي المتطور لدى أكثر من ثلثي هؤلاء المرضى. إن ما يسمى بالكلية النقوية (اعتلال الكلية بالأسطوانات) تتميز عادة بأسطوانات أنبوبية ذات انكسار صفيحي (محاطة بخلايا التهابية وخلايا ضخمة متعددة النوى) وضمور أنبوبي مع تليف خلالي. وتؤدي إلى بدء سريع للقصور الكلوي. وأكثر من ذلك، لدى 5-15٪ من حالات الورم النقوي، تتطور المتلازمة النفروزية كنتيجة لآفات كبية (الداء النشواني وداء التوضع ذي السلسلة الخفيفة).

**الآفات المناعية:** هنالك العديد من الآفات المناعية يمكن أن تترافق مع التهاب الكلية الخلالي الحاد والمزمن. وتشمل أنماطاً عديدة من التهاب الكبد والكلية والرفض المزمن للكلية المزروعة والذئبة الحمامية الجهازية. وتكون الإصابة الكلوية في متلازمة جوغرن عادة من شكل التهاب الكلية الخلالي المزمن. وأكثر الشذوذات الوظيفية شيوعاً هنا هي RTA ناقص البوتاسيوم وشذوذات تكثيف البول. ويمكن أن يترافق داء الساركوئيد مع إصابة كلوية تؤدي إلى أورام حبيبومية غير متجبنة في الخلال أو تبدلات تقترح فرط كالسيوم الدم.

## الآفات الكيسية في الكلية:

تتميز الآفات الكيسية في الكلية بكهوف مبطنة بالظهارات تمتلئ بالسائل أو فضلات شبه صلبة ضمن الكليتين. وهنالك حدثيات سريرية معينة تقترح آفات كيسية معينة (الجدول 28-4). إن وجود كتلة بطنية لدى طفل وليد أو رضيع يشير إلى احتمالية داء الكلية

الجدول **28-4**: مميزات الآفات الكلوية الكيسية

| الميزة | كيسات بسيطة | ADPKD | ARPKD | ACLD | MKD | MSK |
|---|---|---|---|---|---|---|
| نمط الوراثة | لا يوجد | جسمي قاهر | جسمي صاغر | لا يوجد | كثير الحدوث، نمط متغير | لا يوجد |
| نسبة الحدوث أو الانتشار | شائع، يزداد مع العمر | 1000/1-200/1 | نادر | 40٪ مرضى التحال | نادر | شائع |
| عمر البدء | البلوغ | عادة البلوغ | حديث الولادة، طفل | بلوغ متأخر | مراهقة، بلوغ باكر | بلوغ |
| العرض المسيطر | يكشف صدفة | ألم، بيلة مدماة، إنتان، مسح عائلي | كتلة بطنية، قصور كلوي، فشل نمو | بيلة مدماة | بوال، سهاف، سلس، قصور كلوي، فشل نمو | صدفة، إنتان بولي، بيلة مدماة، تحصي كلوي |
| البيلة المدماة | تحدث | شائعة | تحدث | تحدث | نادرة | شائعة |
| الإنتان الناكس | نادر | شائع | يحدث | لا يوجد | نادر | شائع |
| الحصيات الكلوية | لا يوجد | شائعة | لا يوجد | لا يوجد | لا يوجد | شائعة |
| ارتفاع الضغط | نادر | شائع | شائع | من مرض مستبطن | نادر | لا يوجد |
| طريقة التشخيص | الإيكو | الإيكو، تحنيل المورثة الرابطة | الإيكو | التصوير الطبقي المحوري | غير موثوق | تصوير الإطراح الكلوي |
| حجم الكلية | طبيعي | طبيعي أو كبير جداً | كبير منذ البدء | صغير أو طبيعي، أحياناً كبير | صغير | طبيعي |

ACKD - الداء الكلوي الكيسي المكتسب، ADPCD = داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي القاهر، ARPCD - داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي الصاغر، MCD = الداء الكيسي اللبي، MSK - الكلية الإسفنجية اللبية

عديدة الكيسات الجسمي القاهر autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) أو داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي الصاغر autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). ويشير القصور الكلوي في مرحلة المراهقة إلى ARPKD أو الداء الكيسي اللبي medullary cystic disease. في حين يشير وجود كيسة مفردة لدى شخص يبلغ من العمر 50 سنة وسليم إلى تشخيص الكيسة البسيطة. ويؤدي وجود قصة آفة كلوية لدى العائلة إلى زيادة احتمال ADPKD أو ARPKD أو الداء الكيسي اللبي. ويمكن أن تحدث حصيات كلوية ناكسة في مرضى الـ ADPKD أو الكلية الإسفنجية اللبية medullary sponge kidney. ويمكن أن يؤدي بدء حدوث بيلة مدماة لدى مريض يخضع لتحال دموي مزمن إلى التفكير باحتمال الداء الكيسي المكتسب.

## الكيسات البسيطة:

يزداد احتمال حدوث وتكرار الكيسات الكلوية البسيطة مع تقدم العمر، حيث تصبح موجودة في أكثر من 50٪ من التعداد السكاني فوق الـ 50 سنة من العمر. غالباً ما تكون هذه الكيسات البسيطة لا عرضية وتكشف عادة صدفة خلال الدراسات التصويرية. ويفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية، مع الطبقي المحوري، في التمييز الدقيق بين الآفات السليمة والآفات الخبيثة في أغلب الأحيان.

## داء الكلية عديدة الكيسات:

يتضمن داء الكلية عديدة الكيسات PKDs كلاً من ADPKD (الذي يسمى عادة PKD عند البالغ)، والـ ARPKD (الذي يسمى عادة الـ PKD عند الرضع أو الأطفال). يحدث ARPKD بشكل مرافق للتليف الكبدي الخلقي ويسبب الموت بسبب القصور الكلوي في السنة الأولى من العمر.

## داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي القاهر:

يعتبر الـ ADPKD هو الداء الكلوي الوراثي الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة ويصيب أكثر من 500000 شخص. يمكن أن ينجم المرض السريري عن ثلاث مورثات مختلفة على الأقل. تعتبر المورثة *ADPKD1* هي المورثة الأكثر شيوعاً وتكون موجودة على الذراع القصير للصبغي 16. في حين تكون المورثة *ADPKD2* موجودة على الصبغي 4. ولم يتم حتى الآن تحديد موضع المورثة *ADPKD3*. وقد تم تمييز أن البروتين الناجم عن المورثة *ADPKD1* هو بوليسيستين. ويكون مسئولاً عن التفاعل الخلوي - الخلوي والتفاعل الخلوي - المزيج، كما يمكن أن يقوم بدور أقنية للشوارد. ويمكن أن يؤدي الضعف في هذا البروتين إلى نمو الخلية بشكل غير طبيعي وتشكيل كيسات.

نادراً ما تحدث التظاهرات السريرية لـ ADPKD قبل عمر الـ 20-25 سنة. لذلك، يقوم العديد من المصابين الذين هم في عمر الإنجاب بنقل الصفة المورثية إلى ذريتهم قبل أن تصبح الإصابة عندهم عرضية. ويراجع المرضى عادة إما لغرض المسح بسبب وجود قصة عائلية للمرض أو من أجل تقييم الأعراض. ويكون ألم الخاصرة الحاد مع ألم الظهر بالإضافة إلى بيلة مدماة هي الصورة السريرية الأكثر شيوعاً. وقد يكون الألم القطني الأصم غير النوعي عرضاً متكرراً ويحدث عادة عندما تتضخم الكليتين بشكل كافٍ لتصبح محسوسة بالفحص السريري. وقد ينتج ألم حاد موضع بسبب تمزق الكيسة أو إصابتها بالإنتان أو بسبب مرور حصاة كلوية. وتعتبر البيلة المدماة المجهرية هي العلامة البدئية المتكررة لـ PKD، وقد تحدث البيلة المدماة العيانية.

يشكل ارتفاع الضغط التظاهرة القلبية الوعائية الأكثر شيوعاً لـ ADPKD، وتحدث لدى حوالي 60٪ من المرضى قبل بدء القصور الكلوي. ينجم البوال الليلي عن ضعف تكثيف البول وغالباً ما يكون موجوداً عند التشخيص، ويظهر معظم المرضى ضعف في الحفاظ على الملح عند تقييد الوارد من الملح عبر الطعام. وتعتبر إنتانات السبيل البولي والتهاب الحويضة والكلية وإنتانات الكيسات اختلاطات شائعة للمرض. ويملك حوالي ثلث مرضى الـ PKD كيسات كبدية متعددة لا عرضية، كما يظهر لدى 10٪ منهم أمهات دم دماغية، وعند 25٪ تظهر علامات تدلي الدسام التاجي. كما يحدث داء الرتوج أيضاً بشكل شائع مع الـ ADPKD.

إن التطور الطبيعي للإصابة الوظيفية الكلوية المرافقة للـ ADPKD يتغير بشكل كبير. ويتطور المرض إلى ESRF عند حوالي 50٪ من المرضى فوق عمر الستين. وتتضمن بعض الحالات التي تترافق بإنذار سيئ في الـ ADPKD وجود مورثة *ADPKD1* والجنس الذكري والعرق الأسود وارتفاع الضغط والتظاهر السريري في عمر أبكر ونوب البيلة المدماة العيانية.

يتم وضع تشخيص PKD اعتماداً على أسس دلائل شعاعية على وجود كيسات متعددة تتوزع ضمن البرانشيم الكلوي، مترافقة مع ضخامة كلوية وزيادة في سماكة القشر وتطاول مع انبساط الكؤيسات الكلوية. ويمكن إظهار الإصابة الكلوية الكيسية ثنائية الجانب المميزة أفضل ما يمكن باستخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية للكليتين. ولدى البالغين، يعطي التصوير الطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة أحياناً منظراً لإصابة كيسية أكبر مما يبدو على صورة الأمواج فوق الصوتية. إن الدراسات التصويرية التي تظهر فقط بعض الكيسات تحتاج إلى تمييز الـ ADPKD الباكر عن الكيسات البسيطة المتعددة. وهنالك توصيات تعتمد على العمر وعدد الكيسات الموجودة في كلية أو كليتين لتشخيص ADPKD لدى أشخاص ذوي قصة عائلية. ويؤدي وجود إصابة خارج كلوية (خاصة الكيسات الكبدية) إلى دعم تشخيص الـ ADPKD. وتؤدي المعلومات حول موضع المورثة حالياً إلى السماح بتمييز الحملة غير العرضيين لـ *ADPKD1* عبر دراسات ربط المورثة gene linkage analysis. وحيث أن هذا الاختبار يعتبر مكلفاً ويحتاج إلى تعاون بقية أفراد العائلة ولا يعطي أية معلومات تشريحية، لذلك من الأفضل تركه للمرضى ذوي الدراسات التصويرية غير المشخصة.

يهدف العلاج في مرضى الـ ADPKD إلى منع حدوث اختلاطات المرض والحفاظ على الوظيفة الكلوية. ويجب تثقيف المرضى وأعضاء العائلة حول توارث وتظاهرات المرض. ولا يعتبر اللجوء إلى مسح جميع مرضى الـ ADPKD بحثاً عن أمهات الدم الدماغية مجدياً اقتصادياً. لكن ينصح بالمسح لدى المرضى ذوي القصة العائلية القوية لنزوف أمهات دم وللأشخاص ذوي مهن خاصة (مثل الملاحين). توجه المعالجة لـ PKD نحو السيطرة على ارتفاع الضغط ونحو منع الإنتانات البولية وعلاجها بشكل باكر. يمكن علاج إنتان الكيسات بالتريميتوبريم - سلفاميتوكسازول، أو الكلورامفينكول، أو السيبروفلوكساسين، التي تخترق جدران الكيسة وتحقق مستويات علاجية. يمكن تدبير ESRF بالتحال أو زرع الكلية. وقد نضطر لإجراء استئصال كلية ثنائي الجانب قبل الزرع في مرضى الكليتين الكبيرتين أو عند مرضى الإنتانات البولية المتكررة أو المستمرة.

## داء الكلية الكيسي المكتسب:

يشير داء الكلية الكيسي المكتسب acquired cystic kidney disease إلى تطور كيسات لدى مرضى القصور الكلوي المزمن أو ESRD الذين يخضعون للتحال. أحياناً، يمكن أن تختلط الكارسينومات مع هذا المرض. وينصح عادة بإجراء مسح سنوي لدى المرضى الذين يخضعون للتحال لفترة 3-4 سنوات من أجل استبعاد حدوث السرطان. ورغم أن التشخيص يمكن إجراؤه بالأمواج فوق الصوتية، إلا أن التصوير الطبقي المحوري يعتبر الطريقة المفضلة في تشخيص الداء الكلوي الكيسي المكتسب.

## الآفات الكيسية اللبية:

يشكل الداء الكيسي اللبي medullary cystic disease زمرة من اعتلالات الكلية الأنبوبية الخلالية الولادية تعرف باسم المعقد المرضي الكيسي اللبي - الكلوي المرمض الشبابي. وهو يحدث بشكل داء نادر جسمي قاهر، يترافق أحياناً مع تشوهات عينية. ويكون فقر الدم والسلس البولي الليلي طويل الأمد عند الأطفال الناجم عن شذوذ في تكثيف البول من الإشارات الباكرة للآفة الكلوية، وتتضمن المظاهر السريرية الأخرى كلاً من قصور القامة وفشل النمو. ولا يملك كلاً من التصوير الشعاعي أو خزعة الكلية درجة كبيرة من النجاح في إظهار الكيسات اللبية البسيطة لأنها تكون ذات قطر 1-2 سم فقط. يؤدي الداء الكيسي اللبي عادة إلى ESRF خلال المراهقة أو أوائل البلوغ.

تشكل الكلية الإسفنجية اللبية آفة سليمة أكثر شيوعاً غالباً ما تكشف صدفة على صور البطن. تعتبر الكلية الإسفنجية اللبية شائعة نسبياً وغالباً ما تظهر نتيجة مرور حصاة كلوية، ويقدر أن 10٪ من المرضى الذين راجعون بقصة حصيات كلوية تكون لديهم كلية إسفنجية لبية. يحدث التحصي الكلوي عند حوالي نصف المرضى ويكون مسئولاً عن تمييز المرضى اللاعرضيين على صورة البطن البسيطة. يظهر التشخيص على صورة الحويضة عبر الوريد IVP بالشكل الشعاعي المميز (باقة الزهور، أو مجموعة من العنب) للكيسات اللبية المليئة بالمادة الظليلة. يستطب هنا علاج إنتان الطريق البولي والحصيات الكلوية. ولا يعتبر القصور الكلوي مميزاً في هذه الحالة.

## انسداد السبيل البولي:

يمكن أن يحدث الانسداد في مجرى البول عند أية نقطة من الحويضة الكلوية وحتى صماخ البول. وتظهر في الجدول 28-5 لائحة بالأسباب العديدة لانسداد السبيل البولي. ويؤثر عمر وجنس المريض على سببية وموضع حدوث الانسداد. إن انسداد الحالب أحادي الجانب لا يسبب عادة تبدلاً قابلاً للكشف في جريان البول أو الوظيفة الكلوية الكلية. وتحدث الأزوتيمية أو القصور الكلوي فقط إذا تضرر نزح البول من كلتا الكليتين بشكل واضح. ويعتبر انسداد السبيل البولي التام سبباً هاماً للـ ESRF.

يعتبر التغير في عادات التبول علامة هامة منبئة في انسداد السبيل البولي. ويعتبر الانسداد التام هو السبب الأكثر شيوعاً لعدم التبول الحقيقي. إلا أن تعدد البيلات (خاصة الليلي) لا يعتبر مظهراً

الجدول 28-5: أسباب انسداد السبيل البولي

| |
|---|
| **تشوه خلقي في السبيل البولي:** |
| تضيق صماخ |
| قيلة حالبية |
| دسامات إحليل خلفي |
| **انسداد داخل اللمعة:** |
| حصيات |
| خثرات دموية |
| نسيج حليمي منسلخ |
| **ضغط خارجي:** |
| أورام حوضية |
| فرط تنسج موثي |
| تليف خلف البريتوان |
| **شذوذات مكتسبة:** |
| تضيقات إحليلية |
| مثانة عصبية |
| ترسبات داخل الأنابيب |

نادراً في الانسداد الجزئي. ويمكن أن يحدث كنتيجة لضعف تكثيف البول.

يجب التفكير بانسداد السبيل البولي كسبب للقصور الكلوي لدى أي مريض يراجع بقصور كلوي من سبب غير معروف، خاصة بغياب بيلة بروتينية. كما أن انقطاع البول التام في سياق قصور كلوي حاد أو نتاج بولي متغير بشكل واسع يعتبر من المشعرات العالية لانسداد السبيل البولي. يعتبر تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية الوسيلة المفضلة لتشخيص انسداد السبيل البولي وتعتمد على كشف الاستسقاء الكلوي hydronephrosis. وقد لا يكون توسع السبيل البولي واضحاً خلال الأربع وعشرين ساعة الأولى من الانسداد أو في المرضى مصابين بالتجفاف الشديد. وفي هذه الحالات، يظهر الـ IVP طور تصوير كلوي طويل الأمد مع تأخر امتلاء ويمكن أن يؤمن معلومات تشخيصية مهمة. ويمكن للصورة بعد 24-48 ساعة أن تظهر مادة ظليلة كثيفة ضمن الكؤيسات المتوسعة أو في الحويضة الكلوية. ونادراً ما يكون هنالك حاجة لإجراء تصوير الحالب بالطريق الراجع من أجل وضع التشخيص، لكنه قد يكون ضرورياً من أجل تمييز تشريح الانسداد قبل التداخل الجراحي.

يوجه تدبير انسداد السبيل البولي نحو تمييز موضع وسبب الانسداد وإزالة هذا الانسداد، ويتم ذلك عادة عبر التداخل الجراحي. تترافق إزالة الانسداد أحياناً مع بوال تالي للانسداد، والذي ينجم جزئياً عن بوال منحلات بسبب احتباس الملح والبولة خلال الانسداد وجزئياً عن ضعف تكثيف البول. وفي بعض الحالات، قد تكون عملية إزالة الانسداد النوعية مستحيلة، وقد نحتاج لإجراء تحويل بولي. وفي جميع الحالات تكون السيطرة على إنتان السبيل البولي أمراً بالغ الأهمية. يشكل إنتان السبيل البولي ضمن كلية مسدودة حالة إسعافية طارئة ويحتاج إلى تحرير فوري للانسداد.

## التحصي الكلوي:

يعتبر التحصي الكلوي nephrolithiasis سبباً شائعاً للإمراضية في الولايات المتحدة. وتبلغ قمة حدوثه في الزمرة العمرية 20-45 سنة، مع سيطرة عند الرجال (نسبة الحدوث عند الرجال أعلى بخمس مرات من النساء). وتكون نسبة حدوث التحصي الكلوي أعلى في البلدان المتقدمة، والسبب الرئيسي هنا هو زيادة الواردة من البروتين الحيواني بالمشاركة مع حمية ناقصة الألياف.

يمكن تمييز خمس أنماط من الحصيات الكلوية حسب تركيب الحصاة (الجدول 28-6). تعتبر حصيات الكالسيوم هي الأكثر شيوعاً، وتشكل حوالي 75٪ من جميع الحصيات. وتكون الغالبية العظمى منها هي حصيات أوكسالات الكالسيوم، والتي تشكل حوالي 50٪ من جميع الحصيات الكلوية المشخصة. تحتاج حصيات فوسفات الكالسيوم درجة pHقلوية من أجل تشكيلها، لذلك تعتبر أقل شيوعاً ما عدا لدى مرضى RTA وفرط نشاط جارات الدرق البدئي ومتلازمة الحليب - القلاء.

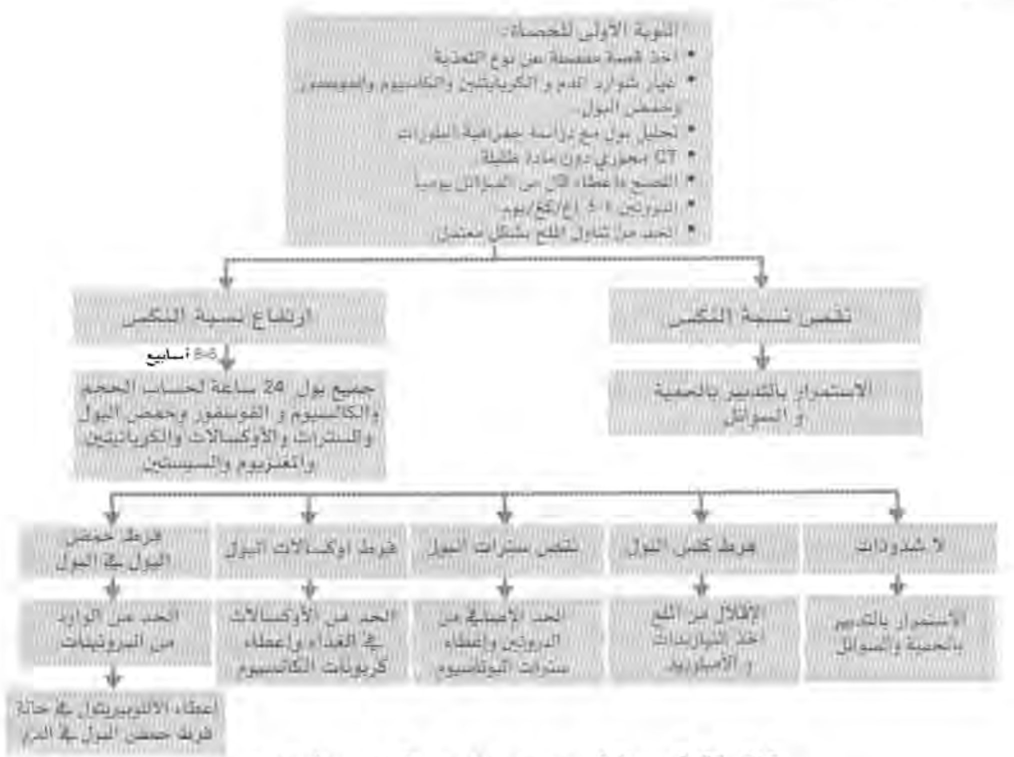
يتظاهر مرضى التحصي الكلوي عادة بالبيلة المدماة (عيانية ومجهرية) مع البدء المفاجئ لألم قولنجي متسارع يتوضع في الخاصرة وينتشر على المنطقة الإربية في نفس الجانب. وقد يترافق التحصي الصفراوي أحياناً مع تعدد بيلات وعسرة تبويل وإقياء وخزل معوي. ويجب عند إجراء التقييم البدئي لمريض التحصي الصفراوي أن يشتمل على تحري قصة سابقة لبيلة مدماة أو مرور حصاة، إنتانات بولية، قصة عائلية، تحليل دقيق للحمية الغذائية. . ويجب أن يتضمن المسح الأولي قياس كل من الشوارد والكرياتينين وكالسيوم المصل والفوسفات وحمض البول. يحتاج تدبير مريض التحصي الكلوي إلى تمييز النمط النوعي للحصاة. ويعتبر فحص البول مفيداً في قياس pH البول وتمييز البيلة المدماة واستبعاد الإنتان (وهو الأهم) تمييز نمط البلورات. ويعتبر تمييز حصيات حمض البول أمراً سهلاً بسبب أنها الوحيدة التي تكون شفافة على الأشعة. وتكون حصيات السيستين أقل قدرة على أن تكون ظليلة على الأشعة وقد تكتسب شكلاً كأسياً. كذلك تملك الحصيات ثلاثية الفوسفات مظهر ذات القرون ويمكن تمييزها بسهولة على الأشعة. وتعتبر دراسة التبلور أكثر الطرائق موثوقية لتمييز الحصيات عندما يتم تمييز الحصيات عبر فحص وتلوين البول.

إن حوالي 40٪ من المرضى المصابين بنوبة أولى من التحصي الكلوي تظهر لديهم نوبة ثانية خلال 2-3 سنوات، و75٪ من المرضى تحدث لديهم الإصابة الثانية خلال 7-10 سنوات. وبعد 20 سنة من المتابعة، يبقى أقل من 10٪ من المرضى دون حصيات. وحسب ميزاتهم، ينصح المرضى الذين أصيبوا بنوبة أولى من التحصي الكلوي بأن يستهلكوا حوالي 3 لتر من الماء يومياً للحفاظ على حجم بولي حوالي 2 لتر في اليوم. ويجب تناول 8-10 أونسة خلال الليل، لأنها تشكل فترة تكثيف البول الأعظمي. كما أن تقليل الوارد من البروتينات الحيوانية والوارد الملحي اليومي تعتبر التعديلين الرئيسين في الحمية الواجب اتباعها والتي تبين أنها تنقص من خطورة نكس التحصي الكلوي. وحسب ذلك، يجب أن يقلل المرضى من استهلاكهم للبروتين إلى 1 1.5 غ/كغ ويستعملون الملح باعتدال. يمكن البدء بعمل استقلابي شامل بعد 6-8 أسابيع من مرور الحصاة الأولى. ويجب أن يتضمن ذلك جمع بول 24 ساعة لمرتين من أجل تحديد الحجم وpH والكرياتينين والبولة والصوديوم والكالسيوم والفوسفات والأورات والأوكسالات والسترات ضمنه، بالإضافة إلى قياس هرمون جارات الدرق في الدم (الشكل 28-1).

إن الغالبية العظمى من الحصيات الكلوية (حوالي 90٪) تمر بشكل عفوي. ويعتمد احتمال مرور الحصاة على الحجم (عادة العرض)، بالإضافة إلى موضعها التشريحي. إن الحصيات الحالبية التي تكون أقل من 4 مم عرضاً تمر عادة خلال سنة. في حين أن الحصيات التي يكون عرضها أكبر من 8 مم لا تمر على الأغلب. ويعتبر حدوث أعراض الانسداد والألم والحمى استطبابات للتداخل الجراحي. وتعتبر المعالجة المفتتة للحصاة بالأمواج الصادمة من خارج الجسم extracorporeal shock lithotripsy أكثر فائدة لدى مرضى حصيات الحويضة والقسم العلوي من الحالب. في حين أن تنظير الحالب وسحب الحصاة بالسلة أو تفتيت الحصاة بالأمواج فوق الصوتية تعتبر أكثر نجاحاً في حصيات أسفل الحالب.

الجدول 28-6: التوزع التكراري وعوامل الخطورة والظهر الشعاعي للحصيات الكلوية

| نمط الحصاة | نسبتها إلى الكل | عوامل الخطورة | المظهر الشعاعي |
|---|---|---|---|
| أوكسالات/فوسفات الكالسيوم | 75 | فرط كلس البول (40-50٪)<br>نقص سيترات البول (20-40٪)<br>فرط حمض البول في البول (15-25 ٪)<br>فرط أوكسالات البول (<5٪)<br>تناقص حجم البول (5-10٪) | كامدة مدورة متعددة |
| فوسفات أمونيوم المغنزيوم (فوسفات ثلاثية/struvite) | 15-10 | شذوذ بولي تشريحي<br>إنتان بعضوية منتجة لليوراز<br>فرط كالسيوم البول<br>فرط حمض البول في البول | كامدة ذات قرون |
| حمض البول | 15-10 | فرط حمض البول في البول<br>pH البول <5<br>تناقص حجم البول | شفافة على الأشعة |
| السيستين | 1 | فرط سيستين البول<br>تناقص حجم البول | ظليلة على الأشعة، قد تكون ذات قرون |




**الشكل 28-1**: بروتوكول تدبير مرضى التحصي الكلوي مجهول السبب.

## حصيات الكالسيوم:

كما ذكرنا سابقاً، يمكن أن تتشكل حصيات الكالسيوم من أوكسالات الكالسيوم أو فوسفات الكالسيوم. وهنالك القليل فقط من مرضى حصيات الكالسيوم يظهرون مرضاً جهازياً قابلاً للتمييز مثل فرط نشاط جارات الدرق أو الساركوئيد أو فرط الفيتامين د أو RTA أو آفة هضمية تكون مسئولة عن فرط أوكسالات البول. وحوالي 50٪ من هؤلاء المرضى يكون لديهم فرط في كلس البول مع غياب أي من الأمراض المذكورة هنا مع مستوى طبيعي للكالسيوم في المصل ولهرمون جارات الدرق.

لقد تم تمييز العديد من عوامل الخطورة لدى مرضى حصيات الكالسيوم. قد ينجم فرط كالسيوم البول عن فرط كالسيوم الدم التالي لفرط نشاط جارات الدرق البدئي والساركوئيد والخباثة وعدم التحريك. ويمكن أن ينجم أحياناً عن متلازمات فرط كالسيوم البول العائلية. كذلك يمكن لـ RTA وفرط الحمل الحجمي ومدرات العروة أن تزيد أيضاً من تركيز الكالسيوم في البول. ولدى حوالي 90٪ من مرضى فرط كالسيوم البول، تكون الحالة مجهولة السبب، ولدى هؤلاء المرضى، يكون من المعتاد وجود مستويات لفرط كالسيوم البول أعلى من 4 ملغ/كغ/ بول 24 ساعة مع غياب الأسباب المذكورة. يميل فرط كلس البول لأن يكون عائلياً، مع فرط امتصاص في الأنبوب الهضمي ومستويات طبيعية أو منخفضة لهرمون جارات الدرق وزيادة مستويات الفيتامين د 1-25 ونقص معتدل في فوسفات المصل.

تتضمن عوامل الخطورة الأخرى لحصيات الكالسيوم كلاً من تناقص الحجم البولي وزيادة الوارد من البروتين الحيواني. وتظهر الدراسات البيئية أن حجوم بولية أقل من 1100 مل/يوم تترافق بشكل واضح مع زيادة خطورة حدوث حصيات الكالسيوم. وتؤدي زيادة الوارد من البروتين الحيواني إلى زيادة الحمل الحمضي الذي يؤدي إلى زيادة إطراح الكالسيوم في البول. كذلك يؤدي زيادة الوارد البروتيني أيضاً إلى زيادة إطراح الكالسيوم البولي عبر زيادة معدل الرشح الكبي.

يعتبر فرط حمض البول في البول عامل خطورة بسبب أن بلورات الأورات تزيد قابلية ترسيب أوكسالات الكالسيوم وفوسفات الكالسيوم. ويعتبر نقص سيترات البول عامل خطورة معروف بشكل جيد للحصيات الكلسية، حيث ان السترات في البول تربط الكالسيوم وتمنع ترسبه. في الحالة الطبيعية، يتم إعادة امتصاص السترات في الأنبوب القريب. ويتعزز عود الامتصاص هذا بوجود الحماض. وتبعاً لذلك، يمكن لحالات مثل RTA القاصي والقصور الكلوي ونقص بوتاسيوم الدم الشديد وحالات الإسهال المزمن والمعالجة بالأسيتازولاميد أن تؤدي إلى نقص في سترات البول وتزيد خطورة تشكل الحصيات الكلسية. وهنالك نسبة من مرضى عوز سترات البول لا يملكون أي من عوامل الخطورة المذكورة ويصطلح على تسميتهم مرضى عوز سترات البول مجهول السبب.

تعتبر الأوكسالات ناتجاً فرعياً للاستقلاب الطبيعي. وتحدث زيادة إطراح الأوكسالات في فرط أوكسالات البول البدئي كنتيجة لعوز أنزيمي. وقد ينتج فرط أوكسالات البول في حالات أكثر شيوعاً عن زيادة الامتصاص الهضمي لدى مرضى سوء وظيفة الأمعاء الدقيقة كما في الداء المعوي الالتهابي. قد تشاهد حالة فرط امتصاص الأوكسالات الهضمي أيضاً في متلازمات أسواء الامتصاص المعوية بالإضافة إلى الحميات عالية الأوكسالات (تشاهد في الشاي، الكولا، عصير السترات، السبانخ، الفول السوداني).

يعتمد التدبير الطبي لمرضى حصيات الكالسيوم على تمييز آفة استقلابية تساهم في تشكيل الحصاة. إن إنقاص الوارد الغذائي من الصوديوم والبروتين، واستهلاك حمية عالية الألياف، وزيادة الوارد من

السوائل، كل ذلك يمكن أن ينقص فرط كالسيوم البول. كذلك يمكن للمدرات التيازيديةآن تساعد في تدبير فرط كلس البول عبر زيادة عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب الكلوي القاصي. يمكن تدبير فرط أوكسالات البول عبر إنقاص الوارد الطعامي من الأوكسالات. وتعتبر المعيضات الحاوية على المغنزيوم مفيدة أيضاً عن طريق إنقاص الحمل الهضمي من الأوكسالات عبر ربط الأوكسالات المعوية. كذلك يمكن تدبير فرط أوكسالات البول المعوي عبر معيضات الكالسيوم الغذائية. يمكن علاج نقص سترات البول بشكل فعال عبر السيطرة بشكل جيد على الحالة المستبطنة بالإضافة إلى المعالجة بسترات البوتاسيوم.

إن حصيات الكالسيوم ذات القطر 4-7 سم تملك فرصة 50٪ للمرور عفوياً. ويستطب التداخل الجراحي عندما تكون هنالك حصاة لا يمكن أن تمر عفوياً على الأغلب أو عندما تظهر سلسلة من الدراسات فقداناً للوظيفة الكلوية أو زيادة استسقاء الكلية، وعندما يكون هنالك إنتان، وعندما يكون هنالك ألم غير محتمل.

## حصيات حمض البول:

تنجم حصيات حمض البول عن ترسب حمض البول في البول. وتتضمن عامل الخطورة الرئيسية كلاً من التجفاف والبول الحامضي المستمر وفرط حمض البول في البول الناجم عن فرط إنتاجه وزيادة إفرازه المتعلق بالـ RTA. يكون حوالي 10-15٪ من المرضى لديهم مستويات مرتفعة لحمض البول في الدم، في حين أن 80٪ من أولئك الذين يشكلون حصيات حمض البول لا يكون لديهم شذوذ قابل للكشف في مستوى حمض البول في الدم أو إطراح حمض البول في البول. وأكثر من 75٪ من مرضى حصيات حمض البول المتكررة يكون لديهم بول مفرط الحامضية، والذي يسرع ترسب حمض البول.

إن حجر الأساس في معالجة حصيات حمض البول هو زيادة حجم البول وقلونته من أجل إنقاص ترسب حمض البول. يمكن تفعيل قلونة حمض البول (مع كون هدف درجة حموضة البول هو 6.5-7) خلال اليوم عبر إعطاء بيكاربونات الصوديوم الفموية. ومن أجل تحقيق ذلك أثناء الليل، عندما يكون البول أكثر حامضية، يمكن استخدام الأسيتازولاميد بجرعة مسائية. ويستطب الألوبيرينول عند عدد محدود جداً من مرضى فرط حمض البول في البول. تزول الغالبية العظمى من حصيات حمض البول عبر قلونة البول الفعالة خلال أسابيع قليلة. ويمكن لدى المرضى الذين تفشل لديهم المعالجة الدوائية اللجوء إلى المعالجة المفتتة للحصاة بالأمواج الصادمة من خارج الجسم.

## حصيات فوسفات المغنزيوم/ الألومينيوم (struvite):

يتميز مرضى حصيات الـ struvite عادة بقصة سابقة لإنتانات بولية شديدة عولجت بأشواط متعددة من الصادات. يؤدي الإنتان بعضويات ممرضة منتجة لليوراز (أصناف البروتياز والبروفيدينسيا) إلى تشكيل الأمونيوم. يؤدي الأمونيوم إلى رفع درجة حموضة البول، ويجعله قلوياً والذي بدوره يؤدي إلى ترسب struvite والأباتيت. يقوم فوسفات الأمونيوم بلقط الكالسيوم والمغنزيوم، مما يؤدي إلى حصيات فوسفات المغنزيوم/الألومينيوم. شعاعياً، تظهر حصيات الفوسفات الثلاثية بشكل حصيات ظليلة على الأشعة تملأ عادة الجهاز الجامع في الكلية المصابة. ورغم أن الإنتان يشكل عاملاً هاماً في إنتاج حصيات الفوسفات الثلاثية، إلا أن هنالك دوماً منبت مسئول عن بدء الإنتان. يتميز حوالي 40٪ من مرضى حصيات الـ struvite بأنهم يكونون مصابين بفرط كالسيوم البول، وحوالي 15٪ منهم يكونون مصابين بفرط حمض البول في البول. إن المرضى الذين يتميزون بشذوذات استقلابية تؤدي إلى فرط كالسيوم البول أو فرط حمض البول في البول يمكن أن يتم تدبيرهم بنفس الطريقة التي يتم فيها تدبير مرضى حصيات الكالسيوم أو حمض البول. ويجب أن يقوم تدبير مرضى حصيات الفوسفات الثلاثية بالتركيز على معالجة عوامل الخطورة وعلى تقييم الشذوذات الاستقلابية. إن هدف المعالجة هو إزالة الإنتان، والذي هو هدف صعب المنال. ويعتبر تفتيت الحصاة عبر الجلد التداخل الجراحي المفضل حالياً.

## حصيات السيستين:

إن بلورات السيستين هي بلورات ذات شكل سداسي وتشير (عندما تكون موجودة في البول) إلى وجود فرط في إطراح السيستين والذي يؤدي إلى تشكل حصيات السيستين. تبلغ نسبة انحلال السيستين في البول في الحالة الطبيعية حوالي 240-400 ملغ/دل. ويكون لدى مرضى حصيات السيستين معدل إطراح يبلغ حوالي 480-3600 ملغ/يوم. يمكن المحافظة على انحلال السيستين في البول عبر الحفاظ على نتاج بولي عالي يبلغ حوالي 3-4 لتر/يوم وتحقيق درجة حموضة حوالي 7 في البول. يمكن إضافة أدوية مثل البنسيلامين أو التيوبرونين إلى المجموعة العلاجية لدى المرضى الذين يفشل لديهم تدبير السوائل وقلونة البول. تستجيب حصيات السيستين إلى التفتيت بالموجات الصادمة عبر الجلد، لذلك يمكن أن يستطب تفتيت الحصاة بالأمواج فوق الصوتية في تدبير المرضى الذين تفشل لديهم المعالجة الدوائية.

# التنشؤ الكلوي:

## سرطانة الخلية الكلوية:

تعتبر سرطانة الخلية الكلوية التنشؤ الكلوي الخبيث الأكثر شيوعاً وتكون مسئولة عن حوالي 2٪ من وفيات السرطان لدى الجنسين. وهنالك تزايد في الإصابة عند الرجال، مع نسبة ذكور/ إناث تبلغ حوالي 1/2. تحدث قمة الإصابة بهذه الخباثة بين عمر 50-70 سنة. وقد نشأ تعبير الورم الكلوي المفرط hyponephroma من المظهر العياني لهذه الأورام، والتي تشابه النسيج الكظري بسبب محتواها العالي من الدسم. تترافق بعض حالات سرطانة الخلية الكلوية مع شذوذ في الصبغي 3. يترافق داء فون هيبل - لندو مع سرطانة الخلية الكلوية ويتميز أيضاً بشذوذ في الصبغي 3. تتضمن الميزات الأخرى لمتلازمة فون – هيبل – لندو كلاً من الهيمانجيوبلاستوما الشوكي والمخيخي، والكيسات الكلوية والمعثكلية، والأورام الوعائية الشبكية، وورم القواتم.

تنشأ سرطانة الخلية الكلوية من عناصر الأنبوب القريب. وتملك هذه الأورام عادة ثلاث أنماط خلوية هي الخلايا الرائقة والخلايا العنبية والخلايا المغزلية. يتميز النمط ذو الخلايا المغزلية بعدم تصنع نووي شديد ويقدم إنذاراً سيئاً. هذه الأورام أورام شديدة التوعية وتتروى من أوعية ذات جدران رقيقة لا عضلية. ولا يعتبر انتشار هذا الورم إلى الأوردة الكلوية الطبيعية، أو حتى الأجوف السفلي الطبيعي أمراً نادراً. يتم الانتقال لهذا الورم بشكل رئيسي عبر الطرق الوعائية،

الجدول 28-7: تظاهرات سرطانة الخلية الكلوية ونسبة الحدوث عند التشخيص

| التظاهرة | النسبة المئوية للكل |
|---|---|
| موضعية: | |
| بيلة مدماة | 60 |
| كتلة بطنية | 45 |
| ألم | 40 |
| ثلاثي كلاسيكي (بيلة مدماة، كتلة، ألم) | 10 |
| جهازية | |
| شائعة | |
| فقدان الوزن | 30 |
| فقر الدم | 20 |
| الحمى | 10 |
| نادرة: | |
| فرط الكريات الحمر | <5 |
| تفاعل ابيضاضي | <5 |
| قيلة دوالية | <5 |
| اعتلال كبدي | <5 |
| فرط كالسيوم الدم | <5 |
| متلازمة كوشينغ | <5 |
| ثر الحليب | <5 |

وتشكل الرئتين والعظام والكبد المواضع الأكثر شيوعاً لحدوث الانتقالات. غالباً ما تخضع الأورام إلى تكس داخلي كيسي. وبالتالي تحاكي الكيسات الكلوية السليمة. ويعتبر التكلس ضمن كتلة كلوية (نتيجة للتنخر الداخلي) مشعراً شعاعياً مميزاً للخباثة.

يتشكل التظاهر السريري الكلاسيكي لسرطان الخلية الكلوية من ثلاثي البيلة المدماة وألم الخاصرة وكتلة مجسوسة في الخاصرة، ويكون موجوداً لدى حوالي 10٪ فقط من المرضى المصابين. إلا أن أي من هذه المظاهر يمكن أن يكون موجوداً لدى أكثر من نصف المرضى كمظهر بدئي للورم. غالباً ما يتم تشخيص هذه الأورام صدفة خلال ممارسات شعاعية تشخيصية. تتميز سرطانة الخلية الكلوية بعدد كبير من التظاهرات الجهازية خارج الكلوية للورم (الشكل 28-7). تكون الحمى موجودة لدى حوالي 80٪ من الحالات، ويكون ارتفاع سرعة تثفل الدم واضحاً في حوالي 50٪ منهم. يشاهد فقر الدم عند ثلث المرضى فقط، ويشاهد فرط الكريات الحمر التالي لزيادة الإريتروبيوتين في بعض الحالات. وقد شوهدت حالات من سوء الوظيفة الكبدية العكوسة، كما شوهدت حالات اعتلال عصبي محيطي. تتضمن المتلازمات الهرمونية المنتبذة المترافقة مع سرطانة خلية كلوية كلاً من فرط كلس الدم الناجم عن عوامل محرضة لكاسرات العظم ومتلازمة كوشينغ الناجمة عن إفراز الورم لعامل شبيه بهرمون موجهات قشر الكظر. وكثيراً ما يترافق فرط كلس الدم في سرطانة الخلية الكلوية مع انتقالات عظمية للورم.

يحتاج علاج سرطانة الخلية الكلوية إلى الاستئصال الجراحي للورم. ويتم ذلك عادة عبر استئصال الكلية الجذري، ويمكن إزالة ورم موضع صغير عبر إجراء استئصال كلية نصفي أو حتى إجراء تسليخ للورم عندما يكون الحفاظ على كتلة كلوية وظيفية أمراً حيوياً. يستجيب الورم بشكل سيئ للمعالجة الشعاعية والكيماوية. وقد يعطي تصوير الأجوف السفلي معلومات هامة وقيمة قبل العمل الجراحي لتأكيد وجود خثار ورمي وريدي. تتعلق البقيا بالنمط الشكلي الخلوي والانتشار الموضعي والانتقالات البعيدة. ويتراوح معدل البقيا لعشر سنوات بين 10-50٪ حسب هذه العوامل.

## الورم الخلوي الكلوي:

يشكل الورم الخلوي الكلوي renal oncocytoma حوالي 5٪ من جميع التنشؤات الكلوية. وهي أورام سليمة وتنشأ أصلاً من عناصر الأنبوب الجامع القاصي. ويعتبر تمييز هذا الورم عن السرطانة الخلوية الكلوية أمراً صعباً جداً. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لهذا الورم أن يحدث بنفس الوقت مع سرطانة خلية كلوية في بعض الأحيان. لذلك، يعتبر استئصال الكلية الجذري هو العلاج المفضل للورم الخلوي الكلوي.

## الأورام الكلوية الأخرى:

تعتبر الأورام الشحمية العضلية الوعائية الكلوية angiomyolipoma أوراماً عجائبية، ويشاهد أكثر من نصف هذه الأورام عند مرضى التصلب الدرني. وتكون عادة عبارة عن أورام متعددة غالباً ما تصيب الكليتين معاً. تعتبر هذه الأورام أوراماً شحمية غزيرة التوعية ويمكن أن تشابه سرطانات الخلية الكلوية في التظاهرات والمنظر على تصوير الأوعية. يعتبر التصوير بالطبقي المحوري مشخصاً في معظم الحالات بسبب المحتوى الشحمي ضمن الورم. لكن قد يكون الاستقصاء الجراحي ضرورياً للتمييز بين هذا الورم وسرطانة الخلية الكظرية لدى المرضى غير المصابين بالتصلب الدرني، خاصة إذا كانت نتائج الطبقي المحوري متماثلة.

تشكل الساركومات الكلوية أقل من 5٪ من جميع التنشؤات الكلوية الخبيثة. وأكثرها شيوعاً هو الساركوما العضلية الملساء. ويكون العلاج عادة باستئصال الكلية الجذري.

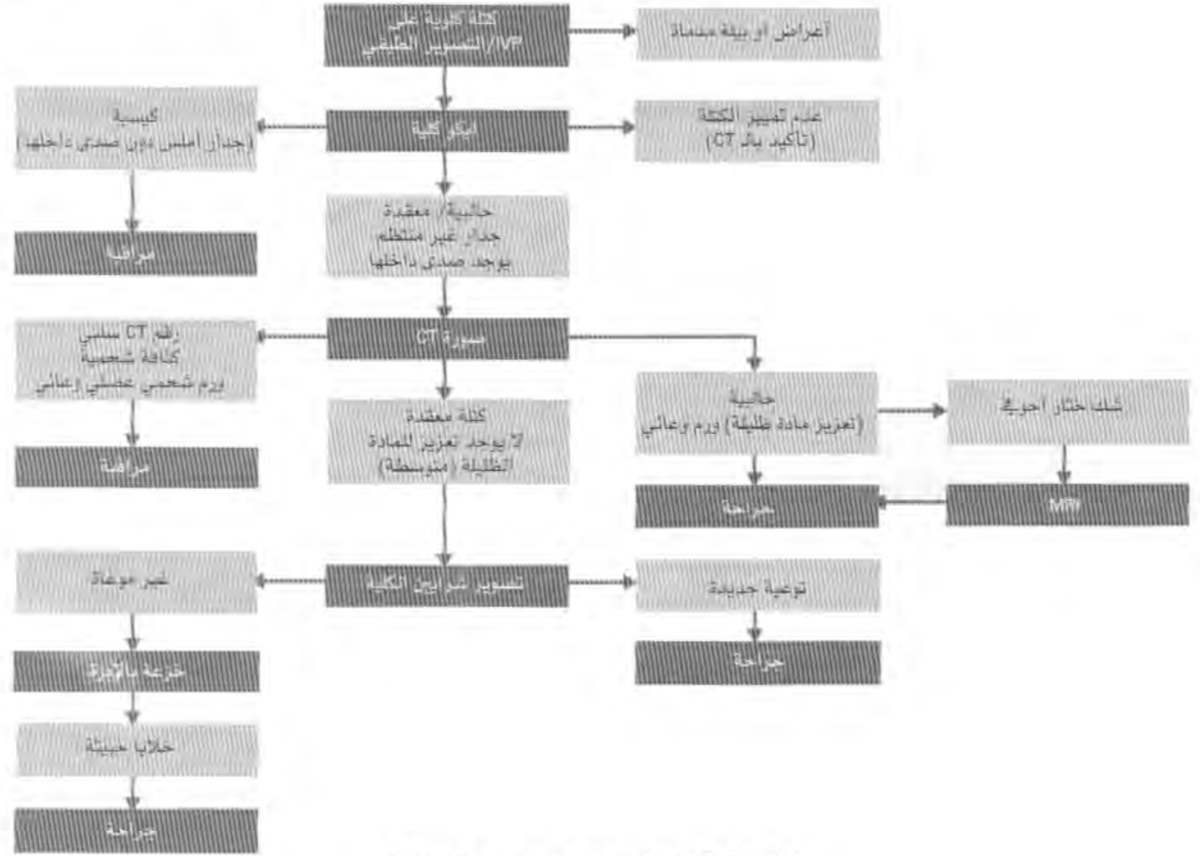
تعتبر الأورام الانتقالية شائعة في الكلية بسبب غزارة التوعية. وهذه الأورام غالباً ما تكون لا عرضية وتكشف صدفة خلال دراسات تصويرية أو بفتح الجثة.

## متابعة كتلة كلوية:

يجب أن يتم تقييم مريض مصاب بكتلة كلوية عبر المخطط الموجود في الشكل 28-2 وتحاول هذه الخطة أن تميز بين الآفات الكيسية السليمة والكتل الصلبة وتميز الميزات الخبيثة في الكتل الكلوية الصلبة. وهنالك العديد من الوسائل من أجل وضع التشخيص الدقيق للكتل الكلوية، وبسبب حساسيتهم. أصبح هنالك تزايد في عدد الكتل الكلوية المكتشفة صدفة لدى مرضى لا عرضيين. ويجب أن تؤدي المقاربة الجهازية المنظمة إلى تحديد أنماط أكثر من 90٪ من الكتل الكلوية قبل التدبير.

عندما يتم إظهار كتلة كلوية عبر الـ IVP مع أو بدون تصوير طبقي محوري للكلية، يكون من الضروري إجراء تصوير للكلية بالأمواج فوق الصوتية من أجل تحديد أدق حول كون الكتلة كيسية أو صلبة. إن حوالي ثلثي الكتل الكلوية تلائم معايير الأمواج فوق الصوتية لكيسة بسيطة ولا نحتاج لديها لأية متابعة تالية. أما عندما تكون الكتلة مشتبهة على IVP لكنها غير مؤكدة على التصوير بالأمواج فوق الصوتية (15٪ من الحالات). عندها يكون المسح بالطبقي المحوري ضرورياً، خاصة لدى المرضى العرضيين.

إذا كانت الكتلة صلبة أو معقدة على الأمواج فوق الصوتية (20٪ من الحالات)، يمكن إجراء مسح كلوي بالطبقي المحوري (سواءً مع أو




**الشكل 28-2**: مخطط لتقييم مريض مصاب بكتلة كلوية

بدون حقن وريدي لمادة ظليلة يودية). والذي يستعيض عن تصوير الشرايين الكلوية، حيث يشكل الطبقي الخطوة التشخيصية التالية. يعتبر التصوير الطبقي دقيقاً مثل تصوير الأوعية في تمييز الكتل الكلوية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للطبقي أن يعطي معلومات كافية عن التصنيف المرحلي للورم من أجل إجراء تدبير جراحي مميز وحاسم. وعندما يتم جمع تعزيز المادة الظليلة على الطبقي مع مناطق سلبية رقم الطبقي المحوري (كثافة النسيج النسبية بوحدات هانسفيلد) والتي تكون نموذجية للشحم، يكون تشخيص الورم الشحمي العضلي الوعائي أكثر مناسبة، ولا نحتاج لديها لأية متابعة تالية. وفي الحالات غير المحددة، قد نحتاج لإجراء تصوير شرايين كلوية أو دراسة خلوية للرشافة بالإبرة أو كليهما معاً من أجل تمييز التشخيص. لكن في هذه الحالات النادرة غالباً ما يشير التمييز النهائي إلى ضرورة الجراحة.

## آفاق مستقبلية

- معالجات جديدة في داء الكلية عديدة الكيسات تستخدم نظرة جديدة يؤمنها المورثات النسائلية PKD1 وPKD2.
- إن مثبطات تشكل الأوعية في معالجة سرطان الخلية الكلوية قد تصبح متوافرة بحيث تستهدف الطبيعة الوعائية الشديدة لهذه الأورام.

الفصل 29

# الآفـــــــات الوعائيـــــــة في الكليـــــــة

في هذا الفصل تم تغطية طيف واسع من الآفات والتي تملك الشكل الأساسي في التأثير على الجهاز الكلوي. وتتضمن الآفات التي تؤثر على الأوعية الكبيرة (انسداد الشريان الكلوي) واعتلال الكلية ناقصة التروية حديثة التميز بالإضافة إلى الداء الصمي العصيدي، الذي يصيب الأوعية الصغيرة. كما تم مناقشة ارتفاع الضغط الشرياني الخبيث وتصلب الجلد scleroderm (التي تملك أنماطاً نسيجية متشابهة) واعتلال الأوعية الصغيرة الخثاري thrombotic microangiopathy.

## انسداد الشريان الكلوي:

يشكل انسداد الشريان الكلوي سبباً هاماً وعكوساً بشكل فعال للقصور الكلوي. وهنالك طيف واسع من الآفات يمكن أن يؤدي إلى انسداد الشريان الكلوي (الجدول 29-1). ويمكن أن يؤدي التمييز الباكر والمعالجة المناسبة إلى منع الخسارة المستمرة للوظيفة الكلوية.

تعتمد الأعراض السريرية المترافقة مع الانسداد الحاد للفروع الرئيسية أو الثانوية للشريان الكلوي على وجود الدوران التفاغري. ويترافق الاحتشاء الكلوي الحاد مع ألم قطني أو ألم خاصرة، غثيان، إقياء، حمى. وتظهر التحاليل المخبرية زيادة كريات بيض وازدياد مستوى أمينو ترانسفيراز أسبارتات ونازعة الهيدروجين اللبنية والفوسفاتاز القلوية في المصل. قد يكون هنالك أيضاً بيلة مدماة مجهرية. قد يحدث سوء وظيفة كلوية واضح بشكل مشارك لاحتشاء كلوي ثنائي الجانب أو احتشاءكلوي يصيب كلية وحيدة وظيفياً. وهو غالباً ما يترافق بدء حاد لارتفاع ضغط ينجم عن تفعيل جهاز الرينين - أنجيوتانسين.

يعتبر التقييم الشعاعي ضرورياً من أجل تأكيد تشخيص الداء الكلوي الوعائي الانسدادي. وسوف يظهر التصوير الومضاني باستخدام حمض دي إيتيلينتري أمين إيبانيتأسيك أو حمض ديماركابتوسوكسونيك الموسومين بالتكنيسيوم عدم وجود جريان دموي للكلية. ويؤدي كلاً من التصوير الطبقي المعزز أو التصوير الوعائي بالرنين المغناطيسي ودراسات الدوبلكس إلى تحسين الدقة التشخيصية. إلا أن التشخيص الأكثر موثوقية يتم وضعه باستخدام تصوير الشرايين الكلوية.

من أجل تجنب الأذية الكلوية اللاعكوسة، يكون تحديد موضع الخثرة وإعادة الجريان الدموي للكلية ناقصة التروية أمراً حيوياً. قد يؤدي خثار الشريان الكلوي الرضي إلى أذية كلوية لا عكوسة ما لم يتم استئصال الخثرة جراحياً خلال 4-6 ساعات. وفي الداء الصمي العصيدي الحاد، يتمتع التشخيص الباكر وإعادة التروية خلال ساعات بأعلى نسب النجاح في الحفاظ على الوظيفة الكلوية. بالمقابل، في الداء الكلوي المزمن بنقص التروية وبوجود دوران جانبي، قد تحدث عودة الوظيفة الكلوية حتى عندما يتأخر التشخيص والعلاج. وقد تم تقرير عودة للوظيفة الكلوية بالمعالجة الجراحية حتى بعد 6 أسابيع من الخثار. وتتضمن الخيارات العلاجية كلاً من مضادات التخثر والمعالجة الحالة للخثرة داخل الشريانية أو داخل الوريدية ورأب الأوعية عبر الجلد واستخراج الخثرة بالقثطرة عبر الجلد واستئصال الخثرة الجراحي.

## الداء الكلوي بنقص التروية:

يتم تعريف اعتلال الكلية بنقص التروية ischemic nephropathy بأنه إصابة كلوية مزمنة تالية لتضيق هام هيموديناميكياً في الشريان الكلوي ويشكل سبباً هاماً للقصور الكلوي والداء الكلوي نهائي المرحلة. إن حوالي 45٪ من مرضى الداء الكلوي نهائي المرحلة الذين هم أكبر من 50 سنة عمراً يكونون مصابين بالداء الكلوي بنقص التروية. ويكون معدل انتشار الداء الوعائي الكلوي أعلى لدى المرضى ذوي الدلائل على وجود داء وعائي إكليلي أو دماغي أو محيطي، ويتراوح بين 30-40٪.

يجب التفكير بتشخيص اعتلال الكلية بنقص التروية التصلبي العصيدي atherosclerotic لدى المرضى ذوي عوامل الخطورة العالية (الجدول 29-2). ويكون فحص البول عادة مميزاً بوجود بعض الخلايا القليلة وبيلة بروتينية خفيفة أو متوسطة. وتكون البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي نادرة. يعتبر الداء الوعائي الكلوي داءاً متزايداً بطبيعته. وقد تم تقرير تطور تضيق الشريان الرتوي عبر تصوير الأوعية لدى حوالي 40-50٪ من المرضى خلال فترة 2-5 سنوات. ومع تطوره، قد يؤدي الداء الوعائي الكلوي التصلبي العصيدي إلى داء كلوي نهائي المرحلة.

يعتمد تشخيص اعتلال الكلية بنقص التروية على تبين وجود تضيق واضح في الشريان الكلوي وإثبات أن هذه الآفات هي السبب في الإصابة الكلوية. ويعتمد اختيار الاختبارات التشخيصية البدئي على الشك السريري. ويعتبر تفاوت الحجم الكلوي على الأمواج فوق الصوتية مشعراً هاماً في وضع التشخيص. كما أن التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلر بشكل اختباراً جيداً للمسح. لكنه يعتمد بشكل كبير على الفاحص وقد يكون صعباً تقنياً ويستهلك الوقت. إن تصوير الكلية بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين يعتبر اختباراً جيداً للمسح، لكنه غير موثوق لدى مرضى سوء الوظيفة الكلوية المعتدلة أو المتقدمة. ويعتبر كلاً من التصوير الوعائي الطبقي المحوري والوعائي بالرنين المغناطيسي طرائق فعالة غير غازية لكشف تضيق الأوعية الكلوية. إن الفحص الرئيسي في تشخيص اعتلال الكلية بنقص التروية هو تصوير الشرايين الكلوية. إلا أن مخاطر تصوير الشرايين تتضمن القصور الكلوي الحاد المحدث بالمادة الظليلة، الداء الكلوي الصمي

| الجدول 29-1: الحالات المرافقة لانسداد الشريان الكلوي |
|---|
| جراحة أو رض على البطن |
| صمة (من القلب، صمات خثارية التهابية) |
| حالات فرط التخثر |
| تسلخ الأبهر البطني أو أم دم كلوية |
| التهاب أوعية (التهاب الشرايين العقيدي العديد، داء كاواساكي، التهاب الشرايين لتاكاياسو). |
| تضيق الشريان الكلوي (عسر تصنع ليفي عضلي، تصلب عصيدي) |
| ضغط خارجي على الشريان الكلوي (ضخامة عقد لمفية، خباثة). |

| الجدول 29-2: عوامل الخطورة المرافقة لاعتلال الكلية بنقص التروية |
|---|
| ارتفاع ضغط شديد أو معاوض |
| نوبات ارتفاع الضغط |
| عدم التناظر في حجم الكلية |
| وذمة رئوية سريعة مع وظيفة بطين أيسر طبيعية. |
| العمر >50 سنة |
| ارتفاع مستويات الكرياتينين في المصل مع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين. |
| قصة تدخين |
| وجود تصلب عصيدي في مكان آخر من الجسم (مثلاً شرايين إكليلية). |

العصيدي، خسارة لا عكوسة في الوظيفة الكلوية. وعادة ما يكون لدى هؤلاء المرضى سوء وظيفة كلوية مستبطنة ويكونون ذوي خطورة عالية للإصابة بالقصور الكلوي الحاد المحرض بالمادة الظليلة، والذي يمكن تجنبه عبر الإماهة واستخدام مادة ظليلة غير مؤينة أو التصوير بالـ $CO_2$. وتكون المقاربة المنصوح بها هنا هـي إجراء تصوير الشرايين الكلوية لدى المرضى الذين يملكون عدة عوامل خطورة لاعتلال الكلية بنقص التروية. أما لدى المرضى ذوي عوامل الخطورة غير الواضحة، فيكون من الأفضل في البدء طلب اختبارات غير جارحة مثل تصوير الدوبلر أو تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي قبل الاتجاه نحو تصوير الشرايين.

تتألف الخيارات العلاجية لهؤلاء المرضى من المعالجة الدوائية، تصنيع الأوعية angioplasty عبر الجلد، إعادة التوعية الجراحية. لا تؤدي المعالجة الدوائية إلى منع تطور الداء بشكل موثوق. لكن قد تكون المعالجة الدوائية بخافضات الضغط المناسبة هـي الخيار الوحيد المتوفر لدى مرضى لا يمكن أن يتحملوا العمليات الجارحة. إن كلاً من تصنيع الأوعية عبر الجلد أو إعادة التوعية جراحياً يمكن أن تستعيد خسارة الوظيفة الكلوية الناجمة عن تضيق الشريان الكلوي. ويكون الانتقاء بينهما أمراً يعتمد بشكل رئيسي على المريض. حيث يعتبر تصنيع الأوعية عبر الجلد مع أو بدون وضع ستنت داخل وعائي المعالجة المفضلة لدى مرضى الخطورة الجراحية العالية. في حين أن إعادة التوعية جراحياً قد تكون الخيار الأفضل لدى مرضى تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب عالي الدرجة الذي لا يعنو لتصنيع الأوعية أو لدى مرضى الإصابة الكلوية والأبهرية.

## الشرينات والجهاز الوعائي المجهري:

إن العمليات التي تصيب الأوعية الأصغر في الكلية تكون عادة منتشرة وتصيب الكليتين. وتترافق معظم آفات الشرينات الكلوية عادة مع إصابة جهازية في أعضاء أخرى. سريرياً، تترافق آفات الشرينات مع ارتفاع الضغط نتيجة لتفعيل جهاز الرينين - أنجيوتانسين. وقد تكون سوء الوظيفة الكلوية ذات بدء حاد، لكن الأغلب أن تتطور خلال أسابيع أو أشهر.

## الآفات الصمية العصيدية في الكلية:

يعتبر الداء الصمي العصيدي atheroembolic في الكلية مرضاً متزايداً يتظاهر بزيادة سوء الوظيفة الكلوية كنتيجة لانسداد صمي في الأوعية الدموية الكلوية ذات الحجم الصغير أو المتوسط بصمة ذات منشأ عصيدي. ويحدث عادة لدى مرضى الداء العصيدي المنتشر، سواءً بشكل عفوي أو (وهو الأشيع) بعد منابلة أو جراحة على الشريان الكلوي، أو بعد تداخلات مثل تصوير الأوعية أو تصنيع الأوعية عبر الجلد. قد يحدث الداء الصمي العصيدي أيضاً بعد المعالجة بمضادات التخثر أو المعالجة الحالة للخثرة. والتي يمكن أن تتدخل في اندمال صفائح متقرحة (الجدول 29-3).

إن المشكلة السريرية الأكثر أهمية هي سوء الوظيفة الكلوية الحادة أو تحت الحادة أو المزمنة. قد يحدث ارتفاع الضغط غير المستقر تالياً لنقص التروية الكلوية وتفعيل جهاز الرينين - أنجيوتانسين. قد يكون القصور الكلوي غير مترافق بشح بولي ويتطور تدريجياً. وقد يفيد وجود دلائل على الصمة الكولسترولية في الشبكية أو العضلات أو الجلد والتي تتظاهر بشكل تشبكات مزرقة في وضع التشخيص. يمكن للداء الصمي العصيدي أن يصيب أيضاً أعضاء أخرى ويؤدي إلى داء وعائي دماغي، التهاب معثكلة حاد، نقص تروية معوية، تنخر مواتي محيطي.

يكون فحص البول عادة سليماً مع بعض الخلايا،و تكون البيلة البروتينية عادة خفيفة. وقد نجد كثرة حمضات في الدم وكثرة حمضات في البول وكثر كريات بيض في الدم ونقص المتممة في الدم خلال الطور الحاد من المرض. تشير هذه الموجودات إلى التفعيل المناعي على سطح الصمة العصيدية المكشوفة. يظهر الفحص الباثولوجي للكلية وجود شقوق كولسترولية محاطة بتفاعل نسيجي

| الجدول 29-3: عوامل الخطورة للداء الكلوي الصمي الخثاري |
|---|
| تصوير أوعية أو تصنيع وعائي (أبهري، إكليلي، كلوي). |
| عمليات جراحية مع منابلة الأبهر و/أو الشرايين الكلوية |
| المعالجة المضادة للتخثر أو الحالة للخثرة |
| عفوي لدى مرضى الداء التصلبي العصيدي الشديد. |

في الشرايين الكلوية ذات الحجم الصغير أو المتوسط. لا توجد معالجة فعالة توجه نحو هذا المرض. وقد يفيد تجنب إجراء تصوير الأوعية والعمليات الجراحية لدى مرضى التصلب العصيدي المنتشر في منع هذه الإصابة. يمكن لمضادات التخثر والعناصر الحالة للخثرة أن تزيد سوء العملية الصمية العصيدية ويجب تجنبها. ويفضل إجراء التحال البريتواني عند المرضى الذين يصابوا بالداء الكلوي نهائي المرحلة من أجل تجنب استخدام الهيبارين مع التحال الدموي. يكون الإنذار سيئ بشكل عام ويعتمد على شدة إصابة العضو ودرجة الانصمام.

## التصلب الكلوي بارتفاع الضغط المزمن:

يوصف هذا الداء chronic hypertensive nephrosclerosis بأنه عملية بطيئة من التصلب الوعائي داخل الكلوي والتبدلات بنقص التروية المترافقة مع ارتفاع الضغط المزمن. وعندما تتطور هذه التبدلات يمكن أن تؤدي إلى داء كلوي نهائي المرحلة. وتتضمن عوامل الخطورة في هذا المرض كلاً من العرق (الأمريكيين الأفارقة) والزيادة الواضحة في ضغط الدم والداء الكلوي المزمن المستبطن. يكون المرضى مصابين عادة بارتفاع ضغط شرياني طويل الأمد (>10سنوات)، وزيادة متزايدة ببطء في مستوى كرياتينين المصل.

يعتمد تشخيص التصلب الكلوي بارتفاع الضغط المزمن على التظاهر السريري في سياق ارتفاع ضغط شرياني طويل الأمد. وفي الحالة النموذجية، يتمتع المرضى برسابة بولية طبيعية، مع بيلة بروتينية خارج المجال النفروزي، وتكون الكليتين صغيرتي الحجم على صورة الأمواج فوق الصوتية. ونادراً ما تكون الخزعة ضرورية لوضع التشخيص. يرتبط التطور نحو القصور الكلوي بدرجة السيطرة على ضغط الدم. حيث أن ارتفاع الضغط المتسارع يمكن أن يسيء من معدل التطور نحو القصور الكلوي. ويكون الهدف الأساسي للمعالجة هنا هو السيطرة على ضغط الدم. تعتمد النتائج عند هؤلاء المرضى على السيطرة على ضغط الدم، والمطاوعة للأدوية، والمتابعة المستمرة والمنتظمة. ويمكن أن يحدث لدى بعض المرضى زيادة في سوء الوظيفة الكلوية على الرغم من السيطرة الجيدة ظاهرياً على ضغط الدم. وربما تعتبر العوامل المورثية هامة في بعض هؤلاء المرضى.

## التصلب الكلوي الخبيث:

يشير التصلب الكلوي الخبيث malignant nephrosclerosis إلى تبدلات وعائية كلوية تترافق مع تسارع ارتفاع الضغط مما يؤدي إلى نقص تروية كلوية وقصور كلوي حاد. يؤدي ارتفاع الضغط الشريني والشعري إلى اضطراب البطانة الوعائية. مما يؤدي إلى التنخر الليفيني fibrinoid necrosis المميز. يتفعل جهاز الرينين - أنجيوتنسين البلاسمي وقد يساهم في التطور نحو التنخر الليفيني.

يتظاهر المرضى عادة بارتفاع شديد في ضغط الدم الانبساطي (>120ملمز). وعادة ما يحدث اعتلال الدماغ بفرط الضغط بشكل متزامن. تحدث البيلة البروتينية والبيلة المدماة بالترافق مع القصور الكلوي الحاد. تظهر خزعة الكلية تنخراً ليفينياً ضمن الشرينات وتنتج صورة نسيجية مشابهة لاعتلال الأوعية الصغيرة المشاهد في متلازمة اليوريميائية الانحلالية hemolytic uremic sy. (HUS). ويكون الهدف الأساسي للمعالجة هنا هو الخفض السريع للضغط الدموي الانبساطي إلى حوالي 100-110 ملمز خلال 6 ساعات. وينصح بعدم خفض الضغط الشرياني الوسطي في البدء بأكثر من 25٪. إن السيطرة الأكثر هجومية على الضغط الشرياني لا تعتبر ضرورية ويمكن أن تؤدي إلى حوادث نقص تروية كنتيجة لتناقص الإرواء. ويمكن الحصول على إنقاص تدريجي أكثر في الضغط الدموي الانبساطي ليصل إلى 80-90 ملمز خلال أسابيع. عادة ما تتدهور الوظيفة الكلوية في البدء خلال المرحلة الأولى من السيطرة على الضغط الدموي لكنها تشفى مع اندمال الآفات الوعائية وتحقيق التنظيم الذاتي للجريان الدموي. سوف يعاني معظم مرضى ارتفاع الضغط المتسارع من أذية وعائية حادة ومزمنة معتدلة أو شديدة ويكونون ذوي خطورة عالية للإصابة بآفة إكليلية ووعائية دماغية وكلوية. ويميل المرضى الذين يتطور لديهم سوء وظيفة كلوية لأن يكون لديهم معدل بقيا أقل. وهنالك حاجة إلى مزيد من العمل على الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط لدى المرضى الذين يراجعون بارتفاع ضغط خبيث.

## تصلب الجلد:

يشكل تصلب الجلد scleroderma آفة نسيج ضام متزايدة تترافق مع تكاثر في النسيج الضام، وتسمك الجدران الوعائية وتضييق اللمعة الوعائية. إن حوالي 50٪ من المرضى تظهر لديهم علامات الإصابة الكلوية مثل البيلة البروتينية الخفيفة واضطراب مستوى الكرياتينين في المصل وارتفاع الضغط الجهازي المرافق. تحدث النوبات الكلوية لتصلب الجلد لدى 10-15٪ من المرضى وتتميز بقصور كلوي حاد يترافق مع بدء مفاجئ لارتفاع ضغط شرياني شديد. وهنالك القليل من مرضى النوبات الكلوية لتصلب الجلد يمكن أن يكون الضغط الشرياني طبيعياً لديهم. وتتضمن عوامل الخطورة المرافقة للداء الكلوي الناجم عن تصلب الجلد كلاً من الإصابة الجلدية المنتشرة سريعة التطور، والأشهر الباردة، والعرق (الأمريكيين الأفارقة). وتتضمن التظاهرات السريرية المرافقة عادة للإصابة الكلوية كلاً من التكاثر الداخلي والتسمك المتوسط وزيادة توضعات الكولاجين وفرط نمو الشرايين الكلوية الصغيرة ضمن ما يسمى «جلد البصل» onion skin. وتشمل الموجودات الأخرى المرافقة للنوبات الكلوية كلاً من اعتلال الأوعية الصغرى وفرط الحمل الحجمي والأعراض البصرية واعتلال الدماغ بفرط التوتر. يتفعل جهاز الرينين - أنجيوتانسين وقد يساهم في تطور النوبات الكلوية أو زيادة سوئها. يحتاج تشخيص النوبات الكلوية لتصلب الجلد إلى وجود مظاهر تصلب الجلد الأخرى. وفي حالات نادرة، قد تكون النوبات الكلوية هي العرض البدئي لتصلب الجلد. وقد تكون الأضداد المضادة للنوى والأضداد المضادة للمريكز والأضداد Scl-70 وأضداد البوليميراز المضادة للـ RNP إيجابية. يجب البدء بالمعالجة قبل حدوث التبدلات اللاعكوسة. وتكون السيطرة على ضغط الدم هي الهدف الأساسي للمعالجة من أجل إبطاء تطور القصور الكلوي. وتعتبر مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين الدواء المثالي ويؤدي إلى تحسين السيطرة على الضغط الدم لدى الغالبية العظمى من المرضى. ومع السيطرة الكافية على ضغط الدم واستخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين، يمكن لبعض المرضى أن يستعيدوا وظيفتهم الكلوية بما يكفي لإيقاف التحال.

## المتلازمة اليوريميائية الانحلالية وفرفرية نقص الصفيحات الخثاري:

يتميز كلاً من HUS وفرفرية نقص الصفيحات الخثاري thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) باعتلال أوعية كبيرة خثاري ونقص صفيحات، وتكون المظاهر السريرية والمعالجة لهذه الاضطرابات متشابهة، رغم وجود بعض التغيرات (الجدول 29-4). وتكون الإصابة الكلوية أكثر شيوعاً في HUS وتتميز بصمات فيبرينية في العرى الشعرية الكبية، وقد تظهر الشرينات أيضاً صمات مع تنخر ليفيني.

تكون HUS أكثر شيوعاً عند الأطفال بعد آفات إسهالية لا نوعية. وقد تبين أن الإيشرشيا كولي المنتجة للـ Verotoxin (O157:H7) تترافق مع التهاب كولون نزفي وHUS. قد تترافق HUS مع قصور كلوي وقلة صفيحات وفقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الصغيرة. وتشاهد مظاهر مشابهة في TTP، إلا أن تبدلات الحالة العقلية والأعراض العصبية تشاهد بشكل أكثر تكراراً في مرضى TTP. قد يترافق كلا المرضين مع خباثة، مانعات الحمل الفموية، عوامل مضادة للأورام، انتانات، آفاتمناعية ذاتية. قد يكون السير السريري للإصابة الكلوية حاداً أو يتطور بسرعة نحو القصور الكلوي. وتكون نسبة الشفاء العفوي من الـ HUS عالية لدى الأطفال وتبرز الحاجة فقط إلى بعض المعالجة الداعمة، لكن الإنذار لدى البالغين يكون أكثر تحفظاً، وتكون المعالجة الإضافية ضرورية عادة. ويكون تبديل البلاسما هو الوسيلة الأكثر فعالية، مع حدوث استجابة تصل إلى 90٪ من الحالات. وهي تملك فعالية أكبر مقارنة مع تسريب البلاسما الطازجة المجمدة. لذلك يجب البدء بتبديل البلاسما باكراً ما أمكن عند وضع التشخيص. وينصح لدى مرضى TTP بإجراء عملية تبديل بلاسما مرة يومياً لفترة أسبوع ومن ثم كل يومين حتى يحدث الهجوع. ويكون الفينكريستين مفيداً لدى المرضى الذين لا يستجيبون إلى تبديل البلاسما. وتعطى الستيروئيدات القشرية عادة بالمشاركة مع معالجات أخرى. وقد يكون من الصعب تقييم فعاليتها. يستطب استئصال الطحال لدى مرضى الـ TTP المقاومين للمعالجة.

الجدول 29-4: مقارنة بين المتلازمة اليوريميائية الانحلالية وفرفرية نقص الصفيحات الخثاري

| المظهر | المتلازمة اليوريميائية الانحلالية | فرفرية نقص الصفيحات الخثاري |
|---|---|---|
| التظاهرات العصبية | نادرة | شائعة |
| نقص الصفيحات | معتدل | شديد |
| القصور الكلوي | شائع | أحياناً |
| الإسهال والتهاب الكولون | شائعة | نادرة |
| الإصابة متعددة الأعضاء | غير معتادة | شائعة |
| التكس | نادر | شائع |
| الوفيات | منخفض | مرتفع |

## متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات والكلية:

يمكن أن يتطور لدى مرضى متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات خثار وريدي أو شرياني، ونقص صفيحات، وفقدان أجنة متكرر. وقد يترافق هذا الداء مع اضطرابات جهازية مثل الذئبة الحمامية الجهازية أو آفات مناعة ذاتية أخرى، انتانات معينة، أدوية، أو قد يحدث لوحده كآفة بدئية. قد يترافق مع مضاد التخثر الذأبي وأضداد الكارديوليبين ونتيجة إيجابية كاذبة على أبحاث الاختبار المخبري للآفات التناسلية.

تترافق الإصابة الكلوية مع آفة سادة وعائية تؤثر على الأوعية الدموية الكلوية، وتتراوح من الشريان الكلوي الأساسي وحتى الشعريات الكبية. وقد تم تقرير وجود موجودات على الخثار المجهري الكبي مشابهة لتلك المشاهدة في HUS. ويظهر بعض المرضى بيلة بروتينية خفيفة مع وظيفة كلوية طبيعية، في حين أن هنالك آخرين يظهرون قصوراً كلوياً حاد أو سريع التطور يترافق مع بيلة بروتينية وتثفل بولي فعال. إن خثار شريان كلوي كبير مع احتشاء كلوي قد يترافق مع ألم خاصرة وبيلة مدماة ووظيفة كلوية تسوء بالتدريج. قد يكون خثار الوريد الكلوي لا عرضي أو حاد يترافق مع ألم خاصرة وسوء وظيفة كلوية حاد.

قد تشاهد أضداد الفوسفوليبيد لدى المرضى المعالجين بالتحال الدموي أو بعد زرع الكلية. وقد تم توثيق وجود زيادة في نسبة حدوث الحوادث الخثارية لدى مرضى التحال الدموي. وقد تكون المعالجة بالوارفارين ناجحة في إنقاص نسبة حدوث التخثر في طعم شرياني وريدي. تترافق أضداد الفوسفوليبيد مع زيادة نسبة حدوث خثار الطعم الفيري الكلوي وخسارته، وقد تؤدي المعالجة بمضادات التخثر إلى منع نكس الخثار وفقدان الطعم الفيري الكلوي. إن علاج متلازمة أضداد الفوسفوليبيداتهو نفسه بغض النظر عن وجود إصابة كلوية، حيث يحتاج مريض اعتلال الأوعية الصغيرة الخثاري أو خثار في شريان كبير أو صغير إلى معالجة بمضادات التخثر لمنع الأذية الوعائية. وتؤدي مضادات التخثر عالية الشدة مع الوارفارين (معدل التعديل العالمي <3) إلى إنقاص واضح في نسبة حدوث حوادث خثارية جديدة لدى هؤلاء المرضى. ولا تعتبر مثبطات المناعة ناجحة في علاج هذه المتلازمة.

## خثار الوريد الكلوي:

يعتبر خثار الوريد الكلوي renal vein thrombosis آفة شائعة ضمن زمرة معينة من المرضى. وقد تكون نسبة حدوثها عالية تصل إلى 30٪ عند مرضى المتلازمة النفروزية، خاصة أولئك المصابين باعتلال كلية غشائي. وقد تحدث أيضاً بالمشاركة مع حالات فرط قابلية للتخثر أخرى، استنزاف حجمي وتكثيف دموي، ضغط خارجي، سرطانة خلية

**الجدول 29-5: حالات تؤهب لخثار الوريد الكلوي**

| |
|---|
| **حالات فرط القابلية للتخثر** |
| متلازمة نفروزية |
| مانعات الحمل الفموية والحمل |
| عوز البروتين S أو C |
| متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| **استنزاف السائل خارج الخلايا** |
| **ضغط خارجي على الوريد الكلوي** |
| ضخامة عقد لمفاوية |
| أورام |
| تليف خلف البريتوان |
| أم دم أبهرية |
| **آفات أخرى** |
| سرطانة خلية كلوية |
| الرض أو الجراحة |
| داء الخلية المنجلية |
| التنخر الحليمي الكلوي |

كلوية، داء الخلايا المنجلية، التنخر الحليمي، الخمج (الجدول 29-5). في المتلازمة النفروزية، تنخفض مستويات الأنتي ترومبين III وقد تتبدل مستويات البروتينات C وS وتساهم في حالات فرط القابلية للتخثر.

تعتمد أعراض خثار الوريد الكلوي على كون الانسداد حاد أو مزمن. حيث أن مرضى الخثار الوريدي الكلوي الحاد قد يتظاهرون بأعراض الغثيان، الإقياء، ألم الخاصرة، الألم الخصوي، البيلة الدموية المجهرية أو العيانية، الازدياد الواضح في مستوى نازعة الهيدروجين اللبنية في البلاسما. وقد نلاحظ أيضاً زيادة في مستويات الكرياتينين في المصل وفي حجم الكلية. في حين أن مرضى الخثار الوريدي الكلوي المزمن قد يظهرون موجودات غير نوعية مثل زيادة سوء البيلة البروتينية أو دلائل على سوء الوظيفة الأنبوبية الكلوية.

إن الطريقة المثلى في تشخيص خثار الوريد الكلوي هي تصوير الوريد الكلوي الانتقائي. وفي الوقت الحاضر، تبين أن التصوير الطبقي المحوري وتصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي وتصوير الأوعية بالصدى تعتبر جميعها وسائل مسح غير جارحة، لكنها أقل موثوقية من تصوير الوريد الكلوي.

تتألف معالجة خثار الوريد الكلوي المشخص من إعطاء مضادات التخثر بالهيبارين ومضادات التخثر طويلة الأمد بالوارفارين. تستمر المعالجة عادة لسنة واحدة، أو إلى أمد غير مسمى في حالة النكس أو وجود عوامل الخطورة. ويتم اللجوء إلى المعالجة الحالة للخثرة لدى مرضى الخثار الوريدي الكلوي الحاد المترافق مع قصور كلوي حاد. وفي حالات نادرة يمكن أن نلجأ إلى استئصال الخثرة جراحياً لدى المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجة المضادة للتخثر.

## آفاق مستقبلية

يكتسب اعتلال الكلية بنقص التروية مساحة واسعة من الاهتمام في البحث. ومن المحتمل أن اعتلال الكلية بنقص التروية يساهم بشكل هام في التطور إلى آفات مثل اعتلال الكلية السكري. وقد يكون بالإمكان خلال العقد القادم تحديد طرائق لكشف المساهمة الدقيقة وتأثيرات المعالجة والتي تعتبر تطوراً هاماً جداً. كذلك هنالك حاجة لإجراء دراسة عشوائية مسيطرة للمقارنة بين الفوائد طويلة الأمد للمعالجة الطبية والجراحية والتداخلات العلاجية عبر الجلد لدى مرضى تضيق الشريان الكلوي. وبعد تصنيع الشريان الكلوي، يعتبر إعادة التضيق مشكلة رئيسية. وسوف تبدأ في المستقبل القريب دراسات مسيطرة لاختبار الطرق المختلفة التي تمنع ذلك.

# القصور الكلوي الحاد

## التعريف والسببية:

يشكل القصور الكلوي الحاد acute renal failure (ARF) متلازمة يمكن تعريفها بشكل واسع على أنها تناقص مفاجئ في معدل الرشح الكبي كافٍ ليحدث احتباس لنواتج الفضلات الآزوتية (البولة الدموية الآزوتية BUN والكرياتينين) واضطراب حجم السائل خارج الخلوي وشوارده والتوازن الحامضي القلوي. يمكن أن ينجم الـ ARF عن (1) آفات تسبب تناقص جريان الدم الكلوي (آزوتيمية قبل كلوية)، (2) آفات تصيب مباشرة البرانشيم الكلوي (آزوتيمية كلوية)، (3) آفات تترافق مع انسداد في السبيل البولي (آزوتيمية بعد كلوية) (الشكل 30-1).

إن الداء الكلوي الخلالي الأكثر شيوعاً الذي يؤدي إلى الـ ARF يطلق عليه اسم التنخر الأنبوبي الحاد acute tubular necrosis (ATN)، والتي هي متلازمة سريرية تتميز بتناقص مفاجئ ومستمر في معدل الرشح الكبي يحدث خلال دقائق إلى أيام استجابة لأذية نقص تروية حاد أو أذية سامة للكلية. يتم الشك السريري بالـ ATN بشكل كبير عند استبعاد الأسباب قبل وبعد الكلية لآزوتيمية الدم المفاجئة، يتلوه استبعاد للأسباب الأخرى للـ ARF الخلالي (التهاب الكبب والكلية، التهاب الكلية الخلالي الحاد، التهاب الأوعية). ويجب على المرء استبعاد المتلازمات الكلوية المميزة الأخرى بحذر قبل التأكيد على أن ATN موجود. ورغم أن تعبير التنخر الأنبوبي الحاد لا يعطي وصفاً نسيجياً كاملاً ودقيقاً لهذه المتلازمة، إلا أن هذا التعبير مستأصل في الممارسة السريرية ولذلك تم استخدامه في هذا الفصل.

## التشخيص التفريقي والتقييم التشخيصي للمريض:

### آزوتيمية الدم الحادة خلال القبول بالمشافي:

يختلط القصور الكلوي الحاد لدى حوالي 5٪ من قبولات المشافي، وأكثر من 30٪ من قبولات العناية المشددة. وبالرغم من اللائحة الشاملة للحالات التي يمكن أن تسبب آزوتيمية الدم الحادة لدى مرضى المشافي، إلا أن القصة المرضية الدقيقة والفحص السريري الجيد وبعض الاختبارات المخبرية البسيطة غالباً ما تكون كافية لوضع التشخيص. لدى مرضى المشافي البالغين، تعتبر آزوتيمية الدم قبيل الكلوية السبب الوحيد الأكثر شيوعاً للآزوتيمية الحاد. ويكون ATN هو المرض الكلوي الخلالي الأكثر شيوعاً الذي يؤدي إلى ARF. لذلك، يكون التشخيص التفريقي الأكثر أهمية هو بين الآزوتيمية قبيل الكلوية (مثلاً، الاستنزاف الحجمي) وATN (التالي لنقص التروية أو الانسمام الكلوي). ولدى المريض الذكر المسن، يجب أيضاً استبعاد انسداد مخرج المثانة. بالإضافة إلى ذلك، وحسب السير السريري، تتضمن التشاخيص الأخرى التي يجب أخذها بعين الاعتبار كلاً من التهاب الكلية الخلالي الحاد (التالي للصادات)، أو الصمات العصيدية (من جراحة أبهرية سابقة و/أو تصوير أبهر)، أو انسداد الحالب (جراحة كولونية أو حوضية)، أو الانسداد داخل الكلوي (اعتلال الكلية بحمض البول الحاد).

### المقاربة للتشخيص: مراجعة المخطط، القصة المرضية، الفحص السريري:

يعتمد تحديد سبب الـ ARF على مقاربة جهازية، كما يظهر في الجدول 30-1. وتكون الصعوبة في الوصول إلى تشخيص صحيح لدى مريض المشفى ليست في الفشل في تمييز سبب محتمل للـ ARF، بل تكمن المشكلة في عكس ذلك تماماً، لأن العديد من أسباب الـ ARF يمكن أن تكون موجودة. يعتمد التشخيص الصحيح على دراسة دقيقة للمعلومات المتوافرة فيما يخص مرضى الـ ARF وعلى فحص نتائج التدهور في الوظيفة الكلوية وعلاقتها مع جدول التسلسل الزمني للأسباب المحتملة للـ ARF. ويحتاج التشخيص الصحيح أيضاً إلى دراية واسعة بالتطور المعتاد للأسباب المختلفة للـ ARF. ويظهر في الجدول 30-2 بعض المعلومات المهمة التي يجب التفكير بها من منطلق مخطط المريض.

إن تناقص وزن الجسم وتبدلات الضغط الشرياني والنبض مع الوضعية وتناقص نبض الوريد الوداجي، كل ذلك يشير إلى تناقص حجم السائل خارج الخلوي. كما تتطور الآزوتيمية قبيل الكلوية أيضاً في حالات يتمدد فيها حجم السوائل خارج الخلوية (قصور قلبي، تشمع، متلازمة نفروزية)، لكن يبقى الحجم الفعال للدم منخفضاً. يمكن أن يؤدي الفحص السريري الدقيق إلى كشف مثانة متمددة ممضة تشير إلى انسداد السبيل البولي السفلي. وعندما يكون هنالك شك بكون الانسداد البولي السفلي هو سبب الآزوتيمية الحادة، يجب إجراء فحص للموثة مع قثطرة المثانة بعد التفريغ العقيمة «داخل وخارج» التشخيصية، وذلك كجزء من الفحص السريري. يجب تسجيل حجم البول والحفاظ على عينات لإجراء الدراسات المذكورة لاحقاً.

هنالك موجودات أخرى قد تكون مفيدة هي حدوث الحمى والاندفاعات لدى بعض مرضى التهاب الكلية الخلالي الحاد. كما أن وجود قصة قثطرة أبهرية حديثة ووجود مشابك مزرقة تعتبر مشعرات تشخيصية للصمة العصيدية أو الكولسترولية.

قد يكون من الصعب تمييز الآزوتيمية قبيل الكلية عن ATN. وينجم ذلك جزئياً عن أن تقييم الحالة الحجمية عند مريض مصاب بمرض خطير لا يكون سهلاً. وأي سبب للآزوتيمية قبيل الكلوية يمكن




**الشكل 30-1**: أسباب القصور الكلوي الحاد

**الجدول 30-1**: المقاربة التشخيصية للقصور الكلوي الحاد

1. مراجعة التقرير (راجع الجدول 30-2)، مع انتباه خاص نحو أدلة على التناقص الحديث في الـ GFR وتسلسل الحوادث المؤدية إلى تدهور الوظيفة الكلوية من أجل تحديد العوامل المسببة المحتملة.
2. الفحص السريري، بما فيه تقييم الحالة الهيموديناميكية.
3. تحليل البول، مع فحص الرسابة بشكل دقيق.
4. تحديد المشعرات البولية.
5. قثطرة مثانية.
6. تحريض الإدرار البولي
7. دراسات شعاعية، خاصة الإجراءات الموجهة بالسير السريري (التصوير بالأمواج فوق الصوتية للبحث عن الانسداد).
8. خزعة الكلية

GFR - معدل الرشح الكبي.

أن يؤدي إلى ATN إذا كان شديداً كفاية. وقد يفيد تقييم الحجم البولي والرسابة البولي وبعض المشعرات البولية المعينة بشكل جزئي في وضع التشخيص الصحيح.

## الحجم البولي:

عادة ما يكون الحجم البولي أقل من 400 مل/يوم لدى مرضى ATN شحيحي البول. ولا يؤدي وجود نتاج بولي طبيعي إلى استبعاد تشخيص ATN لأن العديد من مرضى ATN يكون لديهم نتاج بولي يصل إلى 1.5-2 لتر/يوم. هذا الشكل من ATN غير شحيح البول يترافق كثيراً مع ARF محدث بانسمام الكلية بالصادات. بالمقابل، يشير وجود انقطاع البول anuria (لا يوجد نتاج بولي) إلى تشخيص آخر غير الـ ATN، وأكثرها أهمية هو الانسداد. كما أن النتاج البولي اليومي كثير التغيير يقترح تشخيص الانسداد أيضاً.

## الرسابة البولية:

في القصور قبيل الكلوي، قد نشاهد كمية معتدلة من الهيالين وأسطوانات محببة بدقة. في حين أن الأسطوانات المحببة بشكل شديد والأسطوانات الخلوية تكون نادرة. في الـ ATN تكون الرسابة عادة مميزة بشكل كبير، حيث تكون الأسطوانات البنية المحببة الوسخة والخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية (حرة أو ضمن أسطوانات) هي العناصر الأكثر وجوداً وتشاهد في 70-80٪ من مرضى الـ ATN. وعند وجود رسابة سليمة تحتوي على القليل من العناصر المتشكلة، يجب أن ينتبه الطبيب إلى احتمال وجود الانسداد. وفي الـ ARF المترافق مع

الجدول 30-2: تقرير مراجعة لدى مريض مشفى يتطور لديه قصور كلوي حاد

| موجودات التقرير | ملاحظات |
| --- | --- |
| الوظيفة الكلوية السابقة | تحديد فيما إذا كانت أزوتيمية الدم حادة، وتحديد المرضى المصابين بسوء وظيفة كلوية سابق المعرضين بشكل خاص للـ ARF، التالي للمواد الظليلة. |
| وجود الإنتان | يعتبر الانتان سبباً محتملاً لـ ATN حتى بغياب هبوط الضغط. |
| عوامل سامة للكلية | تعتبر الأمينوغليكوزيدات (مثل الجنتاميسين) سبباً شائعاً للـ ATN لدى مرضى المشافي. وعادة ما يحدث الـ ATN غير شحيح البول خلال الأسبوعين الأولين من المعالجة، تشكل الصادات سبباً محتملاً لالتهاب الكلية الخلالي الحاد. كما أن الأدوية السامة للخلايا (مثل السيسبلاتين) تشكل سبباً محتملاً لـ ARF. |
| دراسات ظليلة تتضمن تصوير المرارة عبر الفم، تصوير الحويضة الظليل، تصوير الأوعية | سبباً هاماً لـ ATN لدى مرضى المشافي، وعادة ما يحدث الـ ATN شحيح البول خلال 24-48 ساعة بعد الدراسة. |
| نوب ارتفاع ضغط الدم | تقترح الأزوتيمية قبيل الكلوية أو ATN بنقص التروية. |
| قصة نقل دم | يشكل نقل الدم غير الملائم سبباً نادراً لـ ATN. |
| مراجعة المخطط بحثاً عن قصة فقدان أو حجز حجم السائل خارج الخلايا، الوارد - الصادر، والأوزان المتسلسلة. | مشعرات هامة لاحتمالية الأزوتيمية قبيل الكلية. |
| نمط الجراحة | يعتبر المرضى الذين يخضعون لجراحة قلبية أو وعائية أو يرقان انسدادي معرضين بشكل خاص للATN |
| نمط التخدير | يؤدي الميتوكسي فلوران وبقية مركبات الإينفلوران الأخرى الأقل سمية إلى حدوث ATN غير شحيح البول . |
| مقدار خسارة الدم خلال الجراحة وفيما إذا كان مترافقاً مع هبوط ضغط | اقتراح الأزوتيمية قبيل الكلوية أو ATN بنقص التروية |

ARF = القصور الكلوي الحاد، ATN = التنخر الأنبوبي الحاد.

أوكسالات داخل لمعية (كما في التخدير بالميتوكسي فلوران) أو مع توضعات لحمض البول (مترافق مع فرط حمض البول في الدم بشكل حاد بعد معالجة كيماوية لآفة خبيثة) تكون الرسابة غزيرة ببلورات حمض البول أو الأوكسالات.

### «المشعرات البولية»:

تشكل هذه المشعرات البولية سلسلة هامة من الاختبارات التشخيصية تتعلق بتقييم الوظيفة الأنبوبية الكلوية. وأكثر هذه الاختبارات استخداماً وملائمة هي قياسات مستويات الكرياتينين والصوديوم من عينات بلاسمية وبولية بنفس الوقت لحساب الإطراح الجزئي للصوديوم. ويكون الاستخدام المنطقي لهذه المشعرات كما يلي: تؤمن نسبة كرياتينين البول/ كرياتينين البلاسما (U/PCr) مشعراً للجزء من الماء المرتشح الذي يتم امتصاصه. وإذا فرضنا أن كل الكرياتينين المرتشح في الكبب يتم إطراحه مع البول وأن مقدار قليل نسبياً يضاف إليه عبر الإفراز (مقدار مفرط في الصغر لكنه مقبول)، عندها أية زيادة في تركيز الكرياتينين في البول أعلى مما هو في البلاسما يجب أن تنتج عن إزالة الماء.

في الأزوتيمية قبيل الكلوية، وبسبب تناقص مقدار الرشاحة الكبية التي تدخل كل نفرون مع إضافة التحريض لاحتباس الماء والصوديوم، يكون $U/P_{Cr}$ عادة أعلى بشكل واضح مما هو عليه في ATN، وتكون تراكيز الصوديوم في البول منخفضة بشكل مميز (الجدول 30-3). بالمقابل، في الشكل ATN المتغير من ARF، يقوم النفرون بإطراح جزء كبير من محتواها من الصوديوم والماء المرتشح، وتكون النتيجة هي خفض $P_{Cr}/U$ وزيادة الإطراح القسمي للصوديوم. إلا أن تفسيرات هذه الاختبارات يجب أن تجري بالمشاركة مع التقييمات الأخرى للمريض بسبب وجود استثناءات هامة سريرياً لهذه العموميات. على سبيل المثال،

الجدول 30-3: المشعرات التشخيصية البولية

| المشعر | الأزوتيمية قبيل الكلية | التنخر الأنبوبي الحاد |
| --- | --- | --- |
| صوديوم البول (UNa) (ميلي مكافئ/ل) | 20> | 40< |
| كرياتينين البول (UCr) (ملغ/دل)/PCr (ملغ/دل) | 40< | 20> |
| حلولية البول (UOSM) (ميلي اوسمول/كغ ماء) | 500< | 350< |
| مشعر القصور الكلوي (RFI) RFI = UNa UCr /Pcr | 1> | 1< |
| الإطراح الجزئي للصوديوم المرتشح (FeNa) FeNa= UNa Pcr/PNaUCr (100) | 1> | 1< |

PCr= كرياتينين البلاسما، PNa=صوديوم البلاسما.

هنالك أنماط معينة من الـ ATN (كما هو الأمر في حالة الحروق الشديدة والخمج والأذية الكلوية المحدثة بالمواد الظليلة الشعاعية) أو حالات مترافقة بالتهاب وعائي (مثل التهاب الكبب والكلية الحاد أو التهاب الأوعية الحاد أو رفض الكلية المزروعة) يمكن أن تتظاهر بجميع الميزات السريرية لـ ATN لكن مع وجود إطراح صوديوم جزئي أقل من 1٪.

### استطبابات لاختبارات تشخيصية أخرى والخزعة الكلوية:

إذا كان تشخيص الآزوتيمية قبيل الكلوية أو ATN مؤكداً بشكل معقول ولا يحتاج السير السريري إلى استبعاد الأسباب الأخرى للأزوتيمية

الحادة، لا تكون هنالك ضرورة بشكل عام للمزيد من التقييم التشخيصي. ويستطب التقييم التشخيصي الإضافي في الحالات التالية: (1) عندما يكون التشخيص غير مؤكد، خاصة إذا كان السير السريري يقترح احتمالات أخرى (انسدادي أو حادث وعائي)، (2) عندما تجعل الموجودات التشخيصية احتمال الأزوتيمية قبيل الكلوية أو ATN غير وارد (انقطاع بول)، و/أو (3) عندما يكون شح البول مستمراً حتى 4 أسابيع.

يؤمن تصوير السبيل البولي بالأمواج فوق الصوتية وسيلة غير جارحة لتحديد وجود أو غياب توسع في الجهاز الجامع، والذي يستبعد الـ ARF بعد الكلية. وتتوافر طرائق النظائر المشعة من أجل تقييم جريان الدم الكلوي والوظيفة الإطراحية (الإفرازية). يمكن لدراسات الجريان الدموي أن تميز بسهولة بين وجود وغياب الجريان الدموي الكلوي وتناظر الجريان إلى كلتا الكليتين، لكنه يكون أقل دقة في التحديد الكمي للمعدلات المطلقة للجريان. تفيد خزعة الكلية في الحالات التي يقترح التقييم السريري والمخبري فيها تشاخيص أخرى غير الأذية السامة للكلية أو بنقص التروية والتي يمكن أن تستجيب لمعالجة نوعية للمرض. وتتضمن هذه الحالات كلاً من التهاب الكبب والكلية، التهاب الأوعية، المتلازمة اليوريميائية الانحلالية، فرفرية نقص الصفيحات الخثاري، التهاب الكلية الخلالي التحسسي.

## مقاربة مريض القصور الكلوي الحاد:

عندما يتم اكتشاف الأزوتيمية لأول مرة خارج المشفى، قد تكون حادة أو مزمنة. وتظهر في الجدول 30-4 نقاط مفيدة في تحديد فيما إذا كان القصور الكلوي حاد أو مزمن. إن معظم المرضى المصابين بأزوتيمية متقدمة يكون لديهم قصور كلوي مزمن. وقبل البدء بتقييم مفصل، يجب أن تعطى الأولوية لتمييز اختلاطات القصور الكلوي التي يمكن أن تكون مميتة إذا لم تعالج بشكل مناسب. ويمكن كشف بعض هذه الاختلاطات بالفحص السريري (مثل السطام التاموري). إلا أن الاختلاطات المهددة للحياة (مثل فرط بوتاسيوم الدم الشديد أو الحماض الاستقلابي الشديد) تحتاج عادة للتقييم المخبري.

حتى قبل أن تصبح طبيعة الآفة المستبطنة المسببة للأزوتيمية معروفة، يجب وضع القرار بالبدء بالتحال. ويجب البدء بالتحال فوراً دون إبطاء لدى المرضى المصابين بفرط بوتاسيوم شديد في الدم، أو حماض، أو فرط حمل بعدي بالسوائل واضح، أو تظاهرات لتبولن الدم uremic. ومعظم تظاهرات تبولن الدم تكون غير نوعية. إلا أن الاحتكاكات التامورية والتظاهرات العصبية مثل اللاثباتية asterixis تعتبر استطبابات لبدء التحال.

## التقييم المخبري:

لدى البالغين الموجودين في المشافي والذين يكون تشخيص الأزوتيمية قبيل وبعد الكلية قد استبعد لديهم، يكون الـ ARF لديهم ناجماً عادة عن ATN. بالمقابل، لدى المرضى خارج المشافي الذين يتم استبعاد تشخيص الأزوتيمية قبيل وبعد الكلية لديهم، يكون الـ ARF لديهم غالباً ناجم عن آفات برانشيمية كلوية أخرى. كما أن فحص البول بحثاً عن البروتين والدم والرسابة البولية يمكن أن يعطي معلومات هامة تساعد في تضييق الاحتمالات التشخيصية ويقترح المزيد من التقييم المخبري الملائم.

يعتبر وجود بروتين +3 أو +4، وجود دم +2 أو +3، وجود رسابة بولية فعالة مع كريات حمراء وأسطوانات كريات حمر مميزاً لالتهاب الكبب والكلية التكاثري. كما أن وجود قصة مرض مستبطن مثل الذئبة الحمامية الجهازية، ومستويات المتممة والعامل المضاد للنوى وخزعة الكلية (إذا كان حجم الكلية طبيعياً)، كل ذلك يساعد بشكل عام في وضع التشخيص.

غالباً ما يكون وجود القليل فقط من الكريات الحمر ضمن الرسابة البولية مع بول إيجابي الخضاب بشدة أو مادة طافية عالية الخضاب (مع إزالة الكريات الحمر بعد تثفيل البول) ناجماً عن بيلة الغلوبين العضلي myoglobinuria أو بيلة الخضاب الدموي hemoglobinuria. ويتميز مرضى انحلال العضلات المخططة rhabdomyolisis بزيادة واضحة في الأنزيمات العضلية مثل الكرياتينين فوسفو كيناز. وتظهر الرسابة البولية لدى مرضى بيلة الغلوبين العضلي أحياناً كريات دموية حمراء وأسطوانات مصطبغة وأسطوانات حبيبية والعديد من بلورات حمض البول.

يعطي حجم الكلية مشعرات هامة فيما إذا كان القصور الكلوي حاد أو مزمن وفيما إذا كان الانسداد موجوداً. ويعتبر تصوير الكليتين بالأمواج فوق الصوتية هو الطريقة المفضلة لأنها موثوقة وغير جارحة. إن وجود كليتين بحجم طبيعي لدى مريض آزوتيمية متقدمة يشير عادة إلى أن المريض مصاب بقصور حاد أكثر منه مزمن. لكن هنالك العديد من أسباب القصور الكلوي المزمن الهامة يمكن أن تترافق مع كليتين طبيعيتي الحجم، ومنها الداء السكري واعتلال الكلية بحمة نقص المناعة المكتسب والورم النقوي العديد والداء النشواني. يعتبر تصوير الكليتين بالأمواج فوق الصوتية مفيداً في: (1) وضع تشخيص داء الكلية

**الجدول 30-4: مظاهر مفيدة في تمييز القصور الكلوي الحاد أو المزمن**

| المظاهر | القصور الكلوي الحاد | القصور الكلوي المزمن |
|---|---|---|
| القصة السابقة | وظيفة كلوية طبيعية | قصة سابقة لارتفاع البولة الدموية الأزوتية أو الكرياتينين |
| حجم الكلية | طبيعي | صغير، مع استثناء الورم النقوي العديد، الداء السكري، الداء النشواني، داء الكلية عديدة الكيسات. |
| صورة العظام | لا توجد دلائل على الحثل العظمي الكلوي | دلائل محتملة للحثل العظمي الكلوي. |
| الخضاب/الهيماتوكريت | فقر الدم وارد، لكن مستوى الخضاب الطبيعي لدى مريض مصاب بأزوتيمية متقدمة يعتبر دليلاً على القصور الكلوي الحاد | فقر الدم شائع |

عديدة الكيسات، (2) تحديد وجود كلية أو كليتين، (3) تحديد موضع الكلية أثناء إجراء خزعة كلوية.

يعتبر حجم الكلية الطبيعي لدى مريض مصاب بقصور كلوي استطباباً للخزعة الكلوية. وقبل إجراء الخزعة، يجب السيطرة على الضغط الشرياني، والتأكد من مشعرات النزف والتخثر. ويجب التأكد من وجود كليتين.

## المظهر السريري والاختلاطات وتدبير التنخر الأنبوبي الحاد:

يؤدي ARF إلى علامات وأعراض تعكس خسارة الوظائف المنظمة والمفرزة والصماوية للكلية. ويتم التعبير عن فقدان القدرة الإفرازية للكلية بارتفاع تركيز مواد معينة في البلاسما تفرز عادة من قبل الكليتين. وأكثر المشعرات مراقبة بشكل واسع هي تراكيز الـ BUN والكرياتينين في المصل. وعند المرضى الخاليين من اختلاطات أخرى، يرتفع مستوى BUN بحوالي 10-20 ملغ/دل/يوم، وينخفض تركيز البيكربونات إلى مستوى حالة ثابتة تبلغ 17-18 ميلي مكافئ/ل. ولا يظهر مستوى بوتاسيوم المصل أي ارتفاع يمكن تقديره، ما عدا عند وجود حالة فرط استقلاب هدمي، أو نزف هضمي، أو رض نسيجي شديد.

حيث أن ATN هو اضطراب استقلابي هدمي بشكل حازم، يضيع مرضى الـ ATN حوالي 0.5 lb يومياً. ويمكن الحد ما أمكن من المزيد من فقدان الوزن عبر تأمين الحريرات اللازمة (1800-2500 حرة أو 35 حرة/كغ من وزن الجسم يومياً) وحوالي 1.0-1.04 غرام/كغ من وزن الجسم من البروتين يومياً. ويملك استخدام فرط المعادن مع دكستروز 50٪ والحموض الأمينية الأساسية تأثيراً منخفضاً على الحد من نسب الوفاة والإمراضية لدى مرضى الـ ATN، ما عدا المرضى المصابين أيضاً بحروق واسعة.

يعتبر فرط بوتاسيوم الدم اختلاطاً مهدداً للحياة ينجم عن ARF وغالباً ما يحتاج إلى تداخل إسعافي. يتم تفعيل التأثيرات الكهربائية الميكانيكية لفرط بوتاسيوم الدم على القلب بوجود نقص كالسيوم الدم والحماض ونقص صوديوم الدم. لذلك، يعتبر تخطيط القلب الكهربائي (الذي يقيس خلاصة هذه التأثيرات) دليلاً أفضل للمعالجة من قياس البوتاسيوم لوحده. إن التأثيرات القلبية لفرط بوتاسيوم الدم يمكن عزوها بشكل رئيسي إلى الحد من سعة كمون العمل استجابة للمحرضات المزيلة للاستقطاب. وتكون التبدلات التخطيطية المتسلسلة التي تشاهد في فرط بوتاسيوم الدم هي موجة T مؤنفة، وتطاول الفاصلة PR وزيادة عرض المركب QRS ونمط موجة جيبي، وتعتبر هذه التبدلات استطبابات لازمة للمعالجة الفورية. إن أكثر الشذوذات الكيماوية الحيوية المسببة للوفاة عند مرضى الـ ATN هي فرط بوتاسيوم الدم.

يمكن تحمل الحماض المعتدل عادة بشكل جيد ولا يحتاج إلى معالجة ما لم تكن متممة للسيطرة على فرط بوتاسيوم الدم أو عندما يكون مستوى بيكربونات البلاسما أقل من 15 ميلي مكافئ/ل. إن حالات فرط بوتاسيوم الدم والحماض التي لا تتم السيطرة عليها بسهولة بالمعالجة الدوائية تعتبر استطباباً لبدء التحال.

يعتبر نقص كالسيوم الدم غير عرضي عند أغلب المرضى ولا يحتاج إلى معالجة. وقد يتم استخدام الكريمات الرابطة للفوسفات لدى مرضى فرط فوسفات الدم الواضح. يتطور فقر الدم بشكل منتظم لدى مرضى ATN ولا يتطلب أي علاج ما لم يكن عرضياً أو يساهم في قصور القلب.

عندما يتم تدبير المرضى بشكل جيد (باستخدام التحال باكراً)، لا يظهر العديد من تظاهرات تبولن الدم المذكورة في الجدول 30-5 أو تكون ضمن حدودها الدنيا. ويبقى الإنتان السبب الرئيسي للوفاة رغم التحال الجيد. لذلك، تعتبر العناية الدقيقة والعقيمة بالقثاطر الوريدية والجروح وتجنب استخدام القثاطر البولية المستمرة الدائمة من الأمور الهامة في تدبير هؤلاء المرضى.

تتضمن استطبابات البدء بالتحال كلاً من فرط بوتاسيوم الدم الشديد و/أو الحماض التي لا يمكن السيطرة عليها بسهولة بالمعالجة الدوائية أو فرط الحمل البعدي السائلي. عند غياب أي من الحالات السابقة، ينصح معظم أطباء الكلية بالتحال عندما تصل مستويات BUN إلى 80-100 ملغ/دل لأن هدف المعالجة الحديثة هو تجنب حدوث أعراض تبولن الدم. لذلك، يتم إخضاع المريض للتحال بشكل متكرر حسب الحاجة بحيث يتم إبقاء مستويات BUN أقل من 80 ملغ/دل. وعند استخدام هذه المقاربة، لا يظهر معظم المرضى أعراض تبولن الدم. ويمكن تعديل الوارد من الطعام والسوائل، ويكون التدبير المجمل للمريض أكثر سهولة. في النهاية، يجب أن يقوم الطبيب بمراجعة جميع استطبابات وجرعات جميع الأدوية المعطاة للمريض المصاب بالـ ATN. وتعتبر مراقبة تراكيز الأدوية في الدم متمماً هاماً للمعالجة الفعالة.

## النتائج والإنذار:

يستمر طور شح البول للـ ATN عادة 1-2 أسبوع ويتلوه طور الإدرار. وتحدث حوالي 1/4-1/3 الوفيات خلال طور الإدرار. ولا يعتبر ذلك مثاراً للعجب، لأنه مع توافر التحال. لا يعتبر المحدد الرئيسي للنتاج هو تبولن الدم حيث يلعب المرض المستبطن المسبب للـ ATN الدور الأكبر.

كما ذكر سابقاً، يستمر الإنتان بكونه السبب الأول للوفاة لدى مرضى ATN. وتختلف نتائج المرضى الذين يصابون بالـ ATN في مشافي العناية المشددة الحديثة بشكل كبير، وذلك حسب طبيعة المرض المستبطن، حيث يمكن أن تصل نسبة الوفيات حتى 50٪. ولدى المرضى الذين يحيون خلال الفترة الحادة، غالباً ما تعود الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها، مع بقاء القليل فقط من التراجع البسيط في معدل الرشح الكبي وعدم القدرة على تكثيف وتحميض البول بالحدود القصوى.

## الوقاية:

تعتبر الوقاية الأساس الأولي في التدبير الجيد. ويتطلب ذلك تمييز الحالات السريرية التي يحدث فيها الـ ATN عادة (مثلاً عند المرضى الذين يخضعون لجراحة أبهرية أو قلبية) وتمييز المرضى الذين يكونون عرضة بشكل خاص للـ ATN. وتتضمن الوسائل المعتادة تصحيح حلات العوز السائلي قبل إجراء العمل الجراحي والحفاظ على حلمهة كافية للمرضى الذين يكونون عرضة بشكل خاص للإصابة وذلك قبل الدراسات بالمواد الظليلة شعاعياً. يجب استخدام الأدوية السامة للكلية فقط عندما تكون أساسية ومع المراقبة الدقيقة للمريض. وفي النهاية،

الجدول 30-5: الاختلاطات الرئيسية للقصور الكلوي الحاد

| | |
|---|---|
| ضعف إفراز السوائل والشوارد: | |
| الماء | نقص صوديوم الدم |
| كلور الصوديوم | تمدد الحجم |
| | قصور القلب الاحتقاني |
| البوتاسيوم | فرط بوتاسيوم الدم |
| | اللانظميات |
| الهيدروجين | الحماض |
| الفوسفات | فرط فوسفات الدم |
| | نقص كلس الدم |
| | تكلسات انتقالية |
| المغنزيوم | فرط مغنزيوم الدم |
| حمض البول: | فرط حمض البول في الدم |
| احتباس البولة والمنحلات الأخرى | تبولن الدم |
| | قلبية: التهاب تامور |
| | عصبية: اللاثباتية، التخليط الذهني، الوسن، السبات، الاختلاجات |
| | دموية: فقر دم، اعتلال تخثر، إنتان مؤهب للنزف |
| | هضمية: غثيان، إقياء، التهاب معدة، نزف |
| | جلدية: حكة |
| | عدم تحمل السكر |
| ضعف تركيب: | |
| 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د | نقص كلس الدم |
| الإريتروبيوتين | فقر الدم |
| ضعف استقلاب وطرح الأدوية | الانسمام الدوائي، تناقص فعالية المدرات. |

تؤدي المعالجة السابقة بالألوبيورينول قبل المعالجة الكيماثية للأورام الكتلية إلى إنقاص إفراز حمض البول.

## إمراضية التنخر الأنبوبي الحاد:

رغم أن التناقص البدئي في جريان الدم الكلوي يبدو أنه ضروري لتطور الـ ATNبنقص التروية، إلا أن الجريان الدموي يعود إلى طبيعته تقريباً خلال 24-48 ساعة بعد الإصابة البدئية. وبالرغم من الجريان الدموي الكافي، يستمر سوء الوظيفة الأنبوبية ويبقى معدل الرشح الكبي منخفضاً. إن تسريب الرشاحة الفائقة الكبية من اللمعة الأنبوبية إلى داخل الخلال الكلوي عبر الخلايا الأنبوبية الكلوية المتخربة، والانسداد الحادث بالفضلات أو البلورات في لمعة الأنابيب أمام الجريان، والانخفاض في معامل الرشح الفاتق للشعريات الكبية، كل ذلك يبدو أنه يؤهب ليلعب دوراً إمراضياً في تحقيق الصورة السريرية لـ ATN.

لقد تم عزل العديد من التغيرات الكيماوية الحيوية التي تتدخل في الأذية الخلوية في ARF. وتتضمن هذه التبدلات كلاً من سوء وظيفة المتقدرات، واستنزاف ATP، وتدرك الفوسفوليبيدات، وارتفاع مستوى الكالسيوم الحر الهيولي، وتناقص فعالية $Na^{-}$، $K^{-}$ -ATPase، وتبدلات في استقلاب المنتجات، وتبدلات في الأجسام الحالة، وإنتاج الجذور الأكسيجينية الحرة. وما يزال غير واضح حتى الآن ما هي التبدلات التي يمكن أن تعتبر مسببة والتبدلات التي تكون ببساطة نواتج للأذية الخلوية المتقدمة.

بالرغم من الاستخدام الشائع لتعبير التنخر الأنبوبي الحاد، إلا أن تنخر الأنابيب نادر الحدوث سواءً في الـ ARF بنقص التروية أو بالانسمام الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، ورغم تمييز نمطين من الموت الخلوي هنا هو وفاة الخلية apoptosis والتنخر necrosis، إلا أن أحد التطورات الكبيرة في فهمنا للموت الخلوي هو تمييز أن السبل التي تترافق عادة مع وفاة الخلية قد تكون خطيرة في الشكل من الأذية الخلوية المرافق للتنخر. لذلك، تشير الدلائل على أن آليات وفاة الخلية (التي تشمل تفعيل الإندونيكليوزيز) تعتبر مهمة في الأذية الأنبوبية الكلوية وهنالك بعض الوسائط النوعية تنظم هذه العملية هي (المؤكسدات، الكاسباسس، السيراميد). ويعتمد الطريق التي تتبعه الخلية على طبيعة وشدة الأذيات. وتتكامل الطريق المتبعة كما يبدو مع ترجمة العديد من المورثات التي تتدخل في تنظيم الدورة الخلوية بالإضافة إلى مجموعة من المورثات التي تعتبر طليعة للالتهاب وذات إنجذاب كيماوي. إن الشلالات التي تؤدي إلى نمط وفاة الخلية أو التنخر في الموت الخلوي تتفعل على الأرجح عفوياً وقد تشترك ببعض الطرق المشتركة.

# أسباب نوعية للقصور الكلوي الحاد:

## السموم الكلوية خارجية المنشأ:

### المواد الظليلة شعاعياً:

يعتبر ARF المحدث بالمواد الظليلة واحداً من أكثر أسباب الـ ARF بالسموم الكلوية. وقد أدى التحليل المتقابل لـ 31 تجربة عشوائية مسيطرة تشمل أكثر من 5000 مريض تقارن العوامل عالية الحلولية

مقابلة منخفضة الحلولية إلى إظهار نتائج أفضل بالنسبة للعوامل منخفضة الحلولية في كل التجارب عدا 9 منها. وقد بلغ معدل الأفضلية لزيادة كرياتينين المصل بقيم أعلى من 0.5 ملغ/دل (44 مكرو مول/ل) باستخدام العوامل منخفضة الحلولية حوالي 0.61 مرة أكثر من العوامل مرتفعة الحلولية. تعتبر المواد الظليلة منخفضة الحلولية هي الخيار الأول لدى المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث الـ ARFالمحرض بالمواد الظليلة لأنها تؤدي إلى سمية كلوية أقل شدة. وتقترح الدراسات الأولية أن المواد الظليلة متساوية الحلولية يمكن حتى أن تكون أقل سمية كلوية من المواد منخفضة الحلولية.

يعتبر عامل الخطورة الأكثر أهمية هو وجود سوء وظيفة كلوية سابق. رغم أن التجفاف والتعرض المتزامن للسموم الكلوية الأخرى تعتبر عوامل هامة أيضاً. ويجب الحفاظ على مرضى الخطورة العالية بحالة تمييه جيدة عبر إعطاء المحلول الملحي نصف النظامي (0.45٪) بمعدل حوالي 1 مل/كغ/ساعة لفترة 8-12 ساعة قبل وبعد العمل الجراحي.

## الأمينوغليكوزيدات:

يعتبر الـ ARF هو التظاهرة الأكثر أهمية للانسمام الكلوي بالأمينوغليكوزيدات (التوبرامايسين، الجنتاميسين، الآميكاسين). ويحدث عند حوالي 10٪ من المرضى الذين يستخدمون هذه الأدوية. يؤدي الحفاظ على المستويات الدموية ضمن المجال العلاجي إلى إنقاص خطورة حدوث الانسمام الكلوية لكنه لا يلغيها. يكون الـ ARF عادة متوسط الشدة وغير مترافق بشح بولي ويتظاهر بارتفاع في مستوى كرياتينين المصل بعد أسبوع من العلاج بأحد هذه الأدوية. ويكون إنذار عودة الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها بعد إيقاف المعالجة ممتازاً، رغم أن بعض المرضى قد يحتاج إلى الدعم بالتحال قبل الشفاء.

## مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

تملك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs العديد من التأثيرات الحادة على الكلية، حيث تعتبر هذه المركبات مثبطات فعالة لتركيب البروستاغلاندينات، وهي صفة تساهم في فعاليتها السامة كلوياً لدى زمرة من المرضى ذوي الخطورة العالية والذين يعتمد التوسع الوعائي الكلوي لديهم على البروستاغلاندينات. إن النمط الأكثر تواتراً للأذية المرتبطة بالـ NSAIDs هو الأزوتيمية قبيل الكلوية، خاصة عند المرضى الذين يكون لديهم تقبض حجمي أو يكون لديهم نقص في الحجم الفعال الجائل في الدوران. ويشمل المرضى ذوو الحساسية العالية كلاً من مرضى قصور القلب الاحتقاني والتشمع والداء الكلوي المزمن واستنزاف الحجم. كما تبين أن الحماض الاستقلابي مفرط الكلور (و الذي يكون مرافقاً غالباً لفرط بوتاسيوم الدم) يعتبر تأثيراً لـ NSAIDs، خاصة عند مرضى الداء الكلوي الخلالي المزمن الموجود سابقاً. يحدث نقص الألدوسترونية ناقص الرينين عند أولئك الأشخاص في حالات التثبيط الكلوي للبروستاغلاندينات، وفي النهاية، تترافق الـ NSAIDs مع تطور التهاب الكلية الخلالي الحاد، والذي يترافق غالباً مع سوء الوظيفة الكلوية والبيلة البروتينية ضمن المجال النفروزي. ويحدث هذا الاختلاط كتفاعل تحسسي ذاتي لمشتقات حمض البروبيونيك (مثل الإيبوبروفين، النابروكسين، الفينوبروفين). وبالمقارنة مع التهاب الكلية الخلالي الحاد المرافق لأدوية أخرى، تكون نسبة حدوث أعراض فرط الحساسية وكثرة الحمضات منخفضة. وعادة ما يؤدي إيقاف الدواء المستخدم إلى زوال هذا المرض.

## مثبطات السيكلوأوكسجيناز-2:

لقد أصبحت مثبطات السيكلوأوكسجيناز -2 (COX-2) حديثاً معالجة دوائية كثيرة الاستعمال لدى البالغين لمعالجة الحالات الالتهابية الحادة مثل الألم والتهاب المفاصل. وقد أشارت نتائج التجارب السريرية الحديثة إلى أن البروستاغلاندينات المتشكلة من COX-2 تلعب دوراً هاماً في الفيزيولوجيا الكلوية ضمن ظروف معينة وأن تأثيرات مثبطات COX-2 على الوظيفة الكلوية مشابهة للتأثيرات المعتادة للـ NSAIDs. إن المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث تأثيرات جانبية كلوية (مثل مرضى العمر المتقدم، الداء الكلوي أو الكبدي، قصور القلب الاحتقاني، المعالجين بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين او المدرات) يجب أن تتم مراقبتهم عند استخدام المعالجة المثبطة لـ COX-2 بنفس الحذر الذي يتم إتباعه عند المعالجة بالـ NSAIDs. وقد تم تحديد مجموع من 15 حالة من ARF ترافقت مع استخدام هذه الأدوية حتى وقتنا الحاضر. وقد كانت 9 منها ناجمة عن استخدام السيليكوكسيب، و6 ناجمة عن الروفيكوكسيب. وقد حدثت جميع الحالات لدى مرضى أظهروا عوامل الخطورة المذكورة سابقاً. وقد عاد جميعهم إلى الوظيفة الكلوية الطبيعية خلال 3 أيام -3 أسابيع من إيقاف المعالجة بهذه الأدوية.

## السيسبلاتين:

تعتبر الأذية الكلوية اختلاطاً جيد التمييز ويعتمد على الجرعة للسيسبلاتين المستخدم في تدبير العديد من السرطانات. قد يكون نقص مغنزيوم الدم الناجم عن فقدانه كلوياً شديد وقد يحدث لدى ما يقارب 50٪ من المرضى. يجب تمييه المرضى بشكل جيد قبل إعطاء السيسبلاتين. ويجب تجنب السموم الكلوية إن كان ذلك ممكناً. تعتبر الآفة الموجودة عادة هي ATN، لكن في الأذية الشديدة أو بعد الإعطاء المتكرر للدواء، قد يحدث داء خلالي مزمن.

## الانسمام بإيتلين الغليكول:

يعتبر إيتلين الغليكول سائلاً حلواً عديم اللون والرائحة يوجد ضمن المنحلات ومضادات التجمد. يؤدي تناول إيتلين الغليكول (عادة بشكل مانع تجمد) إلى حدوث متلازمة مميزة من الحماض الاستقلابي ذو فجوة الشوارد العالية الشديدة {[$[HCO_3^-]$ + [$[Cl^-]$ - $[Na^+]$]} مع فجوة حلولية كبيرة [(2) ($Na^+$) + 2.8/[BUN] + 18/[glucose] + 4.7/[ethanol]]. يستقلب هذا العنصر بتأثير أنزيم نازع هيدروجين الكحول إلى حمض الغليكوليك، والذي يعتقد أنه المساهم الأساسي في حدوث الحماض. تتظاهر الموجودات السريرية عند المريض الذي يتناول إيتلين الغليكول في البدء بعدم توجه مع هياج، ثم يتطور إلى سوء وظيفة شامل للجهاز العصبي المركزي مع قصور كلوي وحماض استقلابي وفشل تنفسي وفشل دوراني. يعتبر نقص كلس الدم مظهراً مميزاً يساهم في توضع أوكسالات الكالسيوم ضمن العديد من الأنسجة، لكنه قد يتفاقم بنقص الاستجابة لهرمون جارات الدرق. وتكون الرسابة البولية الأساسية هي بلورات أوكسالات الكالسيوم. ويظهر الـ ARF عادة خلال 48-72 ساعة.

عند وضع التشخيص يجب البدء فوراً بتداخل هجومي بتسريب بيكربونات الصوديوم وريدياً لتحريض التصفية الكلوية للغليكولات عبر قنص الحديد، مع إعطاء الإيتانول أو الأنتيزول (فوميبيزول) وريدياً لحصر استقلاب إيتلين الغليكول، وإجراء التحال الدموي لإزالة الإيتلين

غليكول والغليكولات. ويمكن أن تؤدي المراقبة المستمرة للفجوة الحلولية (تصحيح لمستوى الإيتانول إذا تم البدء باستخدام تسريب الإيتانول الوريدي خلال المعالجة) وفجوة الشوارد إلى المساعدة في توجيه المعالجة خلال التحال الدموي.

### مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين:

يعتقد أن الـ ARF المرافقة لمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ذات منشأ هيموديناميكي. وتنجم عن فقدان التنظيم الذاتي للجريان الدموي الكلوي ومعدل الرشح الكبي. وتشير التقارير إلى ظهوره عادة عندما يتم إعطاء هذه الأدوية إلى مرضى لديهم تضيق ثنائي الجانب في الشريان الكلوي أو لديهم آزوتيمية متقدمة بشكل خفيف. ويلاحظ أيضاً حدوث التهاب كلية خلالي حاد تحسسي مشابه لذلك المشاهد عند إعطاء الصادات.

## السموم الكلوية داخلية المنشأ:

### انحلال العضلات المخططة:

منذ الوصف البدئي للترافق السببي بين انحلال العضلات المخططة وARF لدى الأشخاص المصابين بأذيات السحق خلال الحرب العالمية الثانية، بدأ يتوسع طيف أسباب انحلال العضلات المخططة وبيلة الغلوبين العضلي والقصور الكلوي. تعتبر الرضوض هي الأسباب الأكثر شيوعاً، وكذلك الأذيات الأخرى التي تؤدي إلى انضغاط العضلات، أو نقص ترويتها، أو فرط الفعالية العضلية أثناء الرياضة أو الاختلاجات، أو الاضطرابات الاستقلابية (نقص بوتاسيوم الدم أو نقص فوسفات الدم)، أو الأدوية، أو الإنتانات. كما أن كلاً من استخدام الكوكائين والمتلازمة المركنة الخبيثة .neuroleptic malignant sy واستخدام مثبطات ريدوكتاز هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كوأنزيم A في معالجة فرط كولسترول الدم يمكن أن يساهم أو يكون سبباً لحدوث انحلال العضلات المخططة. يعتبر الألم العضلي والبول البني الداكن إيجابي الأورتوتوليودين دون وجود كريات حمر من العناصر التشخيصية الهامة، لكن يجب تأكيد التشخيص بارتفاع مستويات الكرياتين فوسفوكيناز والغلوبين العضلي. يتطور الـ ARF لدى حوالي ثلث مرضى انحلال العضلات المخططة، وغالباً ما يترافق مع فرط بوتاسيوم الدم وفرط حمض البول في الدم وفرط فوسفات الدم ونقص كلس الدم الباكر وتناقص نسبة الـ BUN إلى الكرياتينين بسبب تحرر الكرياتينين المفرط من العضلات. ويعتبر فرط كلس الدم المتأخر أيضاً مظهراً مميزاً للمرض.

يعتبر تعويض الحجم السريع أهم مظاهر التدبير في هذا الداء. وعندما يدخل المرضى ضمن هذا المجال، يجب البدء بإعطاء السوائل الوريدية من المحلول الملحي النظامي بمعدل 200-300 مل/ساعة. إذا ازداد النتاج البولي خلال 4-6 ساعات، عندها يجب الاستمرار بالتسريب لتأمين النتاج البولي حتى يزول انحلال العضلات المخططة. أما إذا استمر المريض بطور الشح البولي (النتاج البولي <400 مل/يوم)، يجب إيقاف التسريب ومعالجة المريض بشكل محافظ للـ ARF. وتشير الخبرات في تقارير الكوارث الحديثة إلى أن الحلمهة والقلونة الباكرة الهجومية (3 أمبولات من بيكربونات الصوديوم ضمن 1 لتر من محلول الدكستروز 5٪ بمعدل 250 مل/ساعة) كفيلة بمنع ARF ببيلة الغلوبين العضلي عبر حماية الكلية من التأثيرات السمية كلوياً للغلوبين العضلي والبولات. ويساعد القلاء الاستقلابي الناتج في حماية المريض من فرط البوتاسيوم، الذي يمكن أن يكون اختلاطاً قاتلاً لانحلال العضلات المخططة. ويعتقد أن قلونة البول مثيرة للجدل في بعض المؤلفات، حيث لا تبدي أية أفضلية على تعدد البيلات بالمحلول الملحي، وقد تساهم في توضعات الكالسيوم والفوسفات داخل الأنابيب.

### القصور الكلوي الحاد بفرط حمض البول في الدم:

قد يحدث ARF لدى مرضى الآفات الخبيثة عالية التحول (الابيضاض اللمفاوي الحاد، اللمفومات سيئة التمايز) الذين يحدث لديهم، بشكل عفوي أو (و هو الغالب) بعد المعالجة السامة للخلايا. تحرير لمقادير كتلية من طلائع حمض البول البوريني. تؤدي هذه العملية إلى ترسب حمض البول في الأنابيب الكلوية. وخلال الانحلال الخلوي الكتلي، يتحرر أيضاً البوتاسيوم والفوسفات بمقادير كبيرة، مع حدوث فرط بوتاسيوم الدم وفرط فوسفات الدم. وعادة ما يكون المستوى القمي لحمض البول في الدم أعلى من 20 ملغ/دل. وتشير نسبة حمض البول في البول إلى تركيز الكرياتينين أعلى من 1/1 إلى تشخيص اعتلال الكلية الحاد بحمض البول. يتطلب منع حدوث الـ ARF تأمين نتاج بولي يبلغ 3 لتر أو أكثر خلال 24 ساعة والمعالجة بالألوبيورينول قبل بدء المعالجة السامة للخلايا.

### المتلازمة الكبدية الكلوية:

تعرف المتلازمة الكبدية الكلوية hepatorenal sy بأنها قصور كلوي لدى مرضى مصابين باضطراب شديد في الوظيفة الكبدية مع غياب أية دلائل سريرية أو مخبرية أو تشريحية على وجود أسباب أخرى للقصور الكلوي. وهي تشابه كثيراً القصور الكلوي قبيل الكلية، ما عدا أنها لا تستجيب للإعاضة بالسوائل كالمعتاد. في الولايات المتحدة وأوروبا، تحدث معظم أسباب المتلازمة الكبدية الكلوية لدى المرضى المصابين بالتشمع الكبدي المتقدم. قد تبدأ المتلازمة الكبدية الكلوية بشكل خفي وغادر خلال أسابيع أو أشهر، أو قد تظهر فجأة وتسبب آزوتيمية شديدة خلال أيام. وتتضمن الأسباب المؤهبة الشائعة كلاً من تدهور الوظيفة الكبدية، الخمج، استخدام الصادات السامة للكلية أو NSAIDs، الاستخدام فوق الحاجة للمدرات، الإسهال، النزف الهضمي. لكن هذا الداء قد يحدث أحياناً لوحده دون أي سبب مؤهب ظاهر. إن العلامة المميزة للمتلازمة الكبدية الكلوية هي شح البول مع حلولية بولية تفوق بـ 2-3 مرات تركيز البلاسما. بالإضافة إلى أن البول يكون خالياً تقريباً من الصوديوم، مشابه لما يحدث لدى مرضى الآزوتيمية قبيل الكلية.

تتألف الخطوة البدئية في التدبير من البحث الجاد دون كلل عن أسباب الأزوتيمية وتصحيح ما يمكن تصحيحه منها. وهنالك خطوة مهمة في تدبير هؤلاء المرضى هي استبعاد الأزوتيمية قبيل الكلوية العكوسة. وحيث أن المتلازمة الكبدية الكلوية والأزوتيمية قبيل الكلية تملكان نفس المشعرات التشخيصية بفحص البول. لذلك يجب دوماً استخدام وسيلة وظيفية (مثل إعطاء عناصر التمديد الحجمي) للتمييز بين هاتين الحدثيتين. وحالما يتم وضع تشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية، لا تكون هنالك معالجة نوعية، ويكون التدبير محافظ. ويعتبر الإنذار سيئاً.

## القصور الكلوي الحاد المتعلق بالحمل:

يمتلك الـ ARF المتعلق بالحمل في وقتنا الحاضر نسبة حدوث نادرة في الأمم الصناعية، حيث يحدث في حوالي 20000/1 ولادة. وتعزى نسبة الحدوث المنخفضة هذه إلى تشريع الإجهاض في العديد من البلدان.

إن الـ ARF المترافق مع الإنتان التالي للإجهاض يمكن أن يعزى إلى هبوط الضغط والنزف والخمج ومتلازمة التخثر المنتشر ضمن الأوعية disseminated intravascular coagulopathy. ورغم أن العديد من العضويات الممرضة يمكن اتهامها في هذا المجال، إلا أن الإنتان الأكثر شيوعاً وخطورة المرافق للـ ARF ينجم عن أصناف المطثيات (الكوستريديا). وقد تكون الصورة السريرية مرتبطة مع انحلال الدم كنتيجة لإنتاج ذيفان. وتعتبر المعالجة الهجومية بالصادات واسعة الطيف والدعم بالتحال من أساسيات معالجة هذه الزمرة من المريضات.

يعتبر التهاب الحويضة والكلية، أو إنتان السبيل البولي، واحداً من أكثر الاختلاطات الطبية شيوعاً للحمل. ويمكن أن يتطور لدى 25٪ من المريضات تناقص عابر في معدل الرشح الكبي خلال التهاب الحويضة والكلية. ويجب علاج هؤلاء المريضات بشكل بدئي بالصادات الوريدية ومن ثم إعطاء الصادات الفموية لفترة أسبوعين من المعالجة.

في الثلث الثالث للحمل، يكون الـ ARF مرافقاً وتالياً لاختلاطات الحمل التي تتضمن قبل الإرجاج preeclampsia، والنزف بعد الولادة، وصمة السائل الأمنيوسي، وانفكاك المشيمة placental abruption، واحتباس بقايا جنينية/مشيمية. ونشاهد نمطاً من القصور الكلوي يشبه ATN لدى مريضات يعانين من حالة ما قبل الإرجاج والنزف حول الولادة. وقد يحدث تنخر قشري ثنائي الجانب مرافقاً لأي نمط من أذية نقص التروية، ويبدو أنه يملك نسبة حدوث غير متناسبة أثناء الحمل مقارنة مع المريضات البالغات غير الحوامل. يمكن للمشيمة المنفكة أيضاً أن تسبب ATN لكنها غالباً ما تكون مرافقة لتنخر قشري كلوي. وتترافق متلازمة HELLP (انحلال دم Hemolysis، ارتفاع أنزيمات الكبد Elevated Liver enzymes، تناقص صفيحات Low platelets، مع ما قبل الإرجاج Preeclampsia) مع الـ ARF في حوالي 7.7٪ من المريضات.

يتميز الـ ARF بعد الولادة (تسمى أيضاً متلازمة التبولن الانحلالية بعد الولادة postpartum hemolytic uremic sy) بارتفاع ضغط مع فقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الصغيرة، ويحدث في أي وقت منذ اليوم الأول بعد الولادة وحتى عدة أشهر، ويكون المجال الزمني لنسبة الحدوث الأعلى هو بين الأسبوع 2-5 بعد الولادة. يعتبر تبديل البلاسما هو أساس المعالجة، حيث تبلغ نسبة بقيا الأم حوالي 70-80٪ مقارنة مع نسبة وفيات 90٪ كانت موجودة قبل استخدام تبديل البلاسما. إن ارتفاع مستوى نازعة الهيدروجين اللبنية في HUS مقابل ارتفاع الترانساميناز في متلازمة HELLP يمكن أن يساعد في تمييز هاتين المتلازمتين. وبعد 20 أسبوع من الحمل، يؤدي حدوث ARF في سياق ارتفاع الضغط إلى وضع تشخيص ما قبل الإرجاج في مقدمة اللائحة.

### افـــــاق مســـــــتقبلية

يتم تمييز مرضى الخطورة العالية للإصابة بالقصور الكلوي الحاد ARF غالباً عبر تمييز اختلافات مورثية لوعية تؤهب المرضى لتطور ARF. على سبيل المثال، تبين أن المرضى الذين يصابون بنوب متكررة من ARF الحدث بانحلال العضلات المخططة يوجد لديهم تعدد أنماط شكلية مورثية لأنزيمات الكارنيتين بالميتويل ترانسفيراز، وهي سلسلة من أنزيمات المتقدرات تساهم في استقلاب الحموض الدسمة. وبنفس الطريقة، يمكن مثلاً كشف سبب إصابة 15٪ فقط من المرضى بانسمام كلوي بـالأمينوغليكوزيدات، وبالتالي يمكن في المستقبل توجيه معالجات نوعية تقلل من التأثيرات الجانبية الفعالة.

إن الدراسات المصممة المناسبة التي تستهدف المرضى الذين يمكن منع الـ ARF لديهم، بالإضافة إلى العديد من الوسائط الحديثة التي تم تمييزها، تمنح الأمل بإيجاد وسائل للوقاية من الـ ARF وعلاجه. وبشكل مشابه، هنالك دراسات أحدث تؤمن أدلة على أن المتلازمات الاستقلابية المشاهدة خلال ARF يمكن أن تؤدي إلى معالجات بسيطة نسبياً مثل استخدام الأنسولين لإنقاص إمراضية ووفيات مرضى ARF.

الفصل 31

# القصـــور الكلـــوي المزمـــن

يعرف القصور الكلوي المزمن chronic renal failure (CRF) بأنه فقدان متزايد وغير عكوس للوظيفة الكلوية. وتظهر في الجدول 31-1 قائمة بأكثر الأسباب الشائعة للداء الكلوي المزمن. إن فقدان حوالي 75٪ من معدل الرشح الكبي GFR لا يؤدي عادة إلى أعراض منبئة لأن الكبب المتبقية تتكيف مع فرط الارتشاح وتتأقلم الأنابيب الحية في الحفاظ على ما يكفي من التوازن الحمضي القلوي وتوازن السوائل والشوارد. إن تضاعف مستوى كرياتينين المصل من 0.7 إلى 1.4 ملغ/دل يشير إلى فقدان حوالي 50٪ من الـ GFR ويبين أهمية التمييز الباكر والتدخل في هذه المرحلة. يستخدم مستوى كرياتينين المصل وتصفية الكرياتينين والمخطط البياني لعكس قيمة كرياتينين المصل حسب الوقت في تشخيص ومراقبة سوء الوظيفة الكلوية عادة. وتعتبر هذه التقنيات محدودة في دقتها وقد تتأثر بالأدوية أو آفات أخرى. لكنها الوسائل الوحيدة المتوفرة للاستخدام السريري والرخيصة التي تستعمل في مراقبة المرضى المصابين بسوء الوظيفة الكلوية المزمن.

عندما يتظاهر المرضى بارتفاع مستوى كرياتينين المصل، يجب تمييز القصور الكلوي الحاد عن المزمن. كما ناقشنا في الفصل 30. ويجب بذل كل المحاولات من أجل الوصول إلى سبب نوعي للقصور الكلوي المزمن. وتكون أحد أهم أجزاء المعلومات هي القياسات المخبرية السابقة لتركيز كرياتينين المصل. وتعتبر الخزعة الكلوية أكثر وسيلة نوعية للوصول إلى تشخيص نوعي. ويسمح ذلك بمعالجة السبب المستبطن وتقدير الإنذار وتحديد ملائمة المريض لزرع الكلية. وإذا لم يتم إجراء الخزعة، يتم وضع التشخيص بالاعتماد على القصة الحالية والسابقة والقصة العائلية والفحوص المصلية وفحص الرسابة البولية وتصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية. ورغم أن معظم الأمراض الكلوية المزمنة تترافق مع تناقص متزايد في حجم الكلية، إلا أن بعض الآفات الجهازية تتميز بحجم طبيعي للكلية رغم وجود قصور كلوي متقدم. وتتضمن هذه الآفات كلاً من الداء السكري. الورم النقوي العديد. داء الكلية عديدة الكيسات، واعتلال الكلية المترافق مع حمة عوز المناعة البشرية، والداء النشواني.

## التكيف مع فقدان النفرون:

من أجل التأكيد على التوازن الحامضي القلوي وتوان الماء والمنحلات، تقوم النفرونات الحية بالتكيف عبر زيادة معدل الرشح والإطراح فيها. ويكون مرضى القصور الكلوي المزمن معرضين لتشكل الوذمات وفرط الحمل الحجمي، وفرط بوتاسيوم الدم. ونقص صوديوم الدم والأزوتيمية. وخلال الداء الكلوي المتطور. يتم الحفاظ على التوازن الصودي عبر زيادة الإطراح القسمي للصوديوم من قبل النفرونات.

ويتم الحفاظ على الإطراح الحمضي حتى المراحل المتأخرة من القصور الكلوي المزمن. حيث ينخفض إلى أقل من 15 مل/د. في البدء، يؤمن تركيب الأمونيا في الأنابيب درئاً كافياً للهيدروجين في الأنبوب البعيد. وفيما بعد، يحدث تناقص واضح في إنتاج البيكربونات القاصي يؤدي إلى حماض استقلابي بفرط الكلور. ويؤدي الفقد الإضافي للكتلة النفرونية إلى احتباس الشوارد العضوية مثل الكبريت وتسبب حماض استقلابي بفجوة الشوارد مع معايرة مخازن البيكربونات العظمية.

حالما يتأكد سوء الوظيفة الكلوية، يكون الميل نحو تطور الداء الكلوي بغض النظر عن السبب البدئي. يتحرض التصلب الكبي، والذي غالباً ما يكون ناجماً عن فرط الارتشاح الكبي و/أو ارتفاع الضغط. وتترافق الضخامة الكبية المعاوضة غالباً مع الضخامة الأنبوبية في النفرونات المتبقية. وتترافق الضخامة الأنبوبية مع زيادة إنفاق الطاقة، وهو حدث استقلابي يترافق مع خلق المستقلبات الأكسيجينية الفعالة. وقد افترضت هذه المستقلبات كآلية للأذية الأنبوبية الخلالية في الأنماط الحيوانية. بالإضافة إلى ذلك، يعتقد أن فرط شحوم الدم يلعب دوراً في عدم الكفاية الكلوية المتطورة وذلك عبر الارتشاح الميزانشيمي والتصلب.

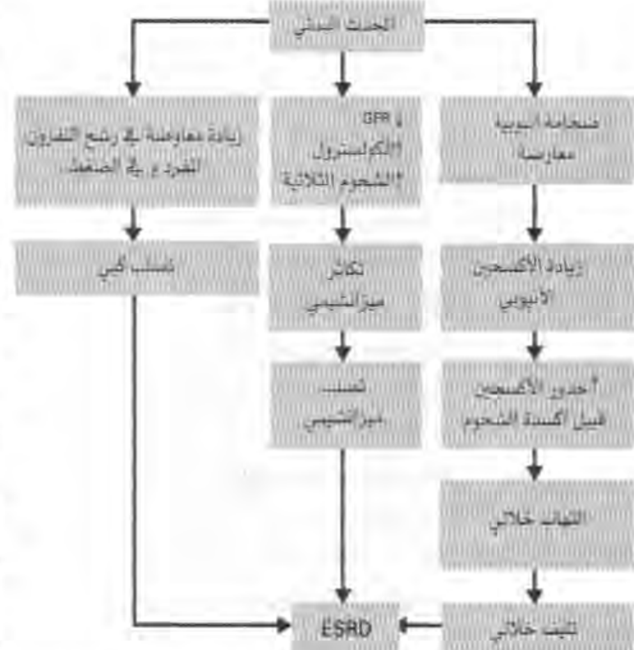
رغم أن هذه الآلية التأقلمية يمكن أن تكون مفيدة في الحفاظ على التوازن الحمضي القلوي وتوازن السوائل والشوارد، إلا أن النتائج على المدى الطويل هي التأهب للأذية الأنبوبية الخلالية. وقد تبين أن التداخلات التي تؤدي إلى إنقاص الضغط داخل الكبي (مثل الحد من البروتين واستخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين) تساعد في إيقاف تطور الداء الكلوي. ويظهر الشكل 31-1 طرقاً مختلفة يمكن لآليات سوء التكيف أن تؤدي عبرها إلى تطور عدم الكفاية الكلوية وبالتالي الداء الكلوي نهائي المرحلة.

## التدبير المحافظ:

يجب أن يتضمن التدبير المحافظ للقصور الكلوي المزمن كلاً من (1) وسائل إبطاء التطور. (2) تمييز الأسباب الفعالة العكوسة للقصور الكلوي عندما يحدث تناقص غير متوقع في الوظيفة الكلوية. (3) تمييز وعلاج اختلاطات القصور الكلوي المزمن. (4) تحضير المرضى عاطفياً وجسدياً للداء الكلوي نهائي المرحلة ESKD والمعالجة المعيضة كلوياً RRT. وتتضمن الطرق المستخدمة لإبطاء تطور الداء الكلوي كلاً من السيطرة المثالية على ارتفاع الضغط، والتدبير المثالي للداء السكري وفرط شحوم الدم، وتجنب المواد السامة كلوياً، وإيقاف التدخين. واستخدام الأدوية التي تحصر إنتاج أو تأثير الأنجيوتانسين II.

الجدول 31-1: التوزع المئوي لحدوث الداء الكلوي نهائي المرحلة حسب التشخيص البدئي. 1995-1999

| السبب البدئي | الحدوث (٪) |
|---|---|
| الداء السكري | 42.9 |
| ارتفاع الضغط/ داء الأوعية الكبيرة. | 26.4 |
| التهاب الكبب والكلية (GN) | 9.9 |
| الداء الكيسي/الوراثي/الخلقي | 3.1 |
| التهاب الكلية الخلالي/التهاب الحويضة والكلية | 4.0 |
| GN الثانوي/التهاب الأوعية | 2.4 |
| حالات متفرقة | 3.8 |
| سببه غير معروف | 3.9 |




الشكل 31-1: العوامل المسئولة عن تطور الداء الكلوي. ESRD = الداء الكلوي نهائي المرحلة. GFR = معدل الرشح الكبي.

## تدبير ارتفاع الضغط:

لقد أكدت العديد من التجارب المسيطرة بدون شك أن التدبير الهجومي لارتفاع الضغط الشرياني يؤدي إلى إيقاف معدل تطور الداء الكلوي، ويمتلك فوائد واضحة لدى مرضى اعتلال الكلية السكري بالإضافة إلى آفات كلوية أخرى مزمنة. بالإضافة إلى ذلك، تظهر الدراسات أن التأثير الحامي للكلية التي تظهره الأدوية التي تثبط إنتاج أو تأثير الأنجيوتنسين II يكون أعلى من السيطرة على ارتفاع الضغط فقط لدى مرضى اعتلال الكلية بالداء السكري من النمط 1 والنمط2. وتظهر حاصرات أقنية الكالسيوم من نمط nondihydropyridinc (مثل الفاريباميل، الديليتيازم) أيضاً تأثيراً مفيداً في إبطاء تطور الداء الكلوي. ومن أجل الوصول إلى سيطرة مثالية على الضغط الدموي (70/120 ملمز أو ضغط شرياني وسطي 92 ملمز لدى مرضى بيلة بروتينية أعلى من 1 غ/24 ساعة ومرضى السكري)، نحتاج كمعدل إلى 2.7دواء من خافضات الضغط. إن التشارك الدوائي المناسب لا يحقق سيطرة مثالية على الضغط الشرياني فحسب بل يساهم أيضاً في حماية الكلية.

## الحمية:

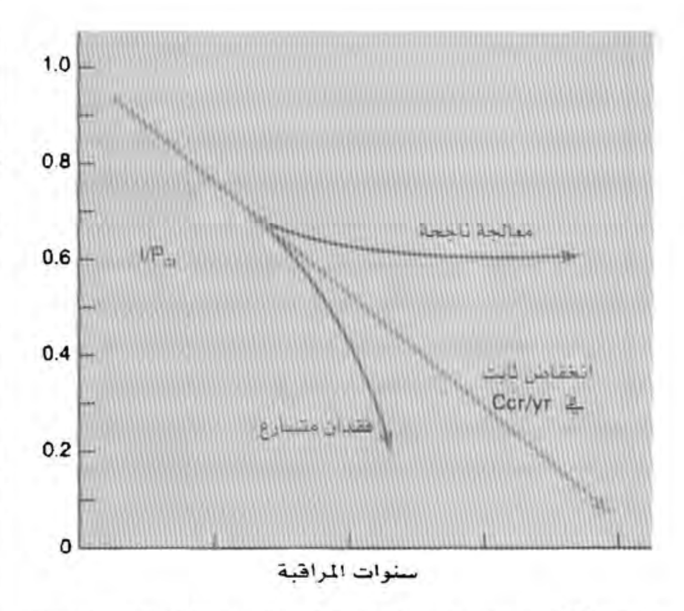
كان ينصح في الماضي بالحد من البروتين الغذائي من أجل إنقاص أعراض تبولن الدم. وفي وقت تالي، أظهرت الدراسات على الحيوان والإنسان أن الحد من البروتين في الغذاء يؤدي إلى إبطاء معدل تطور عدم الكفاية الكلوية و قد قدمت المؤسسة القومية لأمراض الكلية نتائج دراسات الممارسات البدئية الكمية في التغذية لدى القصور الكلوي المزمن والتي نصحت بوارد من الطاقة (لدى مرضى RRT أو المرضى ذوي معدل الرشح الكبي أقل من 25 مل/د) يبلغ حوالي 35 كيلو حريرة/كغ/يوم للمرضى الذي تكون أعمارهم اقل من 60 سنة، وحوالي 30-35 كيلو حريرة/كغ/يوم للمرضى الذي يبلغون من العمر 60 سنة أو أكثر. ويكون الوارد الغذائي من البروتين المنصوح به هو 0.6غ/كغ/يوم، وإذا لم يكن ذلك مقبولاً أو متحملاً، يمكن زيادته إلى 0.75 غ/كغ/يوم مع كون 50٪ على الأقل من البروتينات ذات قيمة حيوية عالية. وفي الوقت الحاضر، يبدو من المناسب النصح بتدبير غذائي هجومي لدى مرضى القصور الكلوي، والذي يتميز بالحد (بشكل مضبوط) من الصوديوم والبوتاسيوم والفوسفور والوارد البروتيني. يجب الحد من الصوديوم، خاصة لدى مرضى ارتفاع الضغط والوذمة. وبشكل سوء التغذية عند بدء التحال الدموي مشعراً قوياً لزيادة نسبة الوفيات. لذلك، يجب تأمين الحمية ناقصة البروتين بشكل دقيق وحذر شديد مع بذل جميع الجهود لتأمين ما يكفي من الحريرات.

## تدبير الأسباب العكوسة للتراجع الحاد في الوظيفة الكلوية:

بشكل معدل تدهور الـ GFRلدى كل شخص منحنياً خطياً. وبالتالي، يؤدي انخفاض منحني قيمة 1/كرياتينين المصل مع مرور الزمن إلى التنبؤ عادة بمعدل وصول المريض المذكور إلى ESKD، كما يظهر في الشكل 31-2. لكن عندما يظهر مثل هذا المريض تسارعاً في القصور الكلوي، يجب البحث عن التشخيص التفريقي لهذا التسارع، كما يظهر في الجدول 31-2. يعتبر مرضى الإصابة الكلوية المزمنة أكثر حساسية للعوامل التي تسبب قصوراً كلوياً حاداً، ويجب تقصي هذه الحدثيات بشكل جدي.

## تجنب التأثيرات الدوائية السمية:

يجب تجنب العديد من الأدوية التي تطرح كلوياً أو تعديل جرعتها لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية، كما يظهر في الجدول 31-3. وفي مرضى المشافي، تعتبر الأمينوغليكوزيدات أحد أهم هذه الأدوية. كما تؤدي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (عبر تثبيط البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية) إلى إنقاص GFR كما تسبب التهاب كلية خلالي حاد وقصور كلوي حاد. يمكن للعناصر الشعاعية الظليلة أن تسبب قصوراً كلوياً حاد أو قصور حاد على أرضية مزمنة لدى مرضى المشافي. وتتضمن عوامل الخطورة للقصور الكلوي الحاد المحدث بالمادة الظليلة كلاً من الاستنزاف الحجمي وعدم الكفاية الكلوية الموجودة سابقاً. ويجب أن يتلقى مرضى الخطورة العالية للإصابة بالقصور الكلوي




**الشكل 31–2**: استخدام الرسم البياني لتركيز عكس قيمة كرياتينين البلاسما (PCr/1) في متابعة تطور الداء الكبي لدى مريض ما.

الحاد المحدث بالمادة الظليلة كمية كافية من التمييه الوريدي بمحلول الدكستروز 5٪ ضمن محلول فيزيولوجي نصف نظامي لفترة 8-10 ساعات قبل وبعد العمل. وتشير التقارير الحديثة إلى وجود سمية كلوية أقل باستخدام المواد الظليلة منخفضة الحلولية مقارنة مع المواد عالية الحلولية. ويجب تعديل حجم المادة الظليلة المعطاة لدى المرضى ذوي الخطورة لأن الجرعات العالية والجرعات التي تتكرر خلال 48 ساعة تزيد من خطورة الأذية الكلوية. وتجرى الدراسات حالياً على Fenoldopam (و هو مقلد انتقائي لمستقبلات الدوبامين 1 يؤدي إلى حدوث توسع شريني جهازي وكلوي) لبيان فائدته في الوقاية من الاعتلال الكلوي المحدث بالمادة الظليلة لدى مرضى الخطورة العالية.

الجدول **31–2**: الأسباب العكوسة للتدهور الحاد في الوظيفة الكلوية

تناقص الإرواء الكلوي:
- استنزاف الحجم داخل الأوعية
- القصور القلبي
- المسافة الثالثة

الانسداد

الإنتان:
- إنتان السبيل البولي
- الخمج

السموم الكلوية:
- *داخلية المنشأ*: الغلوبين العضلي، الخضاب الدموي، حمض البول، الكالسيوم، الفوسفور
- *خارجية المنشأ*: المواد الظليلة، الأدوية

ارتفاع الضغط غير المسيطر عليه بشكل جيد: ارتفاع الضغط الخبيث أو المتسارع

الجدول **31-3**: الجرعة الدوائية في القصور الكلوي المزمن

| إنقاص رئيسي في الجرعة | إنقاص خفيف أو عدم إنقاص | تجنب الاستخدام |
|---|---|---|
| **الصادات** | | |
| الأمينوغليكوزيدات | الإريترومايسين | NSAIDs |
| البنسلين | النافسيلين | النيتروفورانتين |
| السيفالوسبورين | الكليندامايسين | حمض الناليديكسيك |
| السلفوناميدات | الكلورامفينيكول | التتراسيكلين |
| الفانكومايسين | الإيزونيازيد/ الريفامبيسين | |
| الكيلولونات | الأمفوتريسين ب | |
| الفلوكونازول | الأزتريونام/التازوباكتام | |
| الأسيكلوفير/ الفاسيكلوفير | الدوكسيسيكلين | |
| الفوسكارنت | | |
| الإميبنيم | | |
| **أدوية أخرى** | | |
| الديجوكسين | خافضات الضغط | الأسبرين |
| البروكائين أميد | البيزوديازيبينات | السلفونيل يوريا |
| معاكسات $H_2$ | الكوانيدين | كاربونات الليثيوم |
| الميبيريدين | الليدوكائين | الأسيتازولاميد |
| الكودائين | السبيرونولاكتون | |
| البروبوكسيفين | التريامتيرين | |

NSAIDs = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

# التظاهرات السريرية:

## الميزات العامة لمتلازمة تبولن الدم:

يصبح مرضى سوء الوظيفة الكلوية عرضيين عادة عندما يصل GFR لديهم إلى 10 مل/د. ويصبح مرضى الداء السكري مع عدم الكفاية الكلوية عرضيين في درجات أقل من الإصابة الكلوية. يشكل تبولن الدم Uremia (وجود البولة في الدم) متلازمة تصيب كل عضو في الجسم. وغالباً ما تكون متلازمة تبولن الدم نتيجة لاشتراك عوامل(بما فيها الجزيئات المحتبسة) وعوز هرمونات هامة، مع عوامل استقلابية أكثر من أن تكون تأثير ذيفان تبولن الدم المفرد (الشكل 31-3). يمكن أن تؤدي البولة إلى حدوث أعراض مثل التعب والغثيان والإقياء والصداع. ويمكن أن يؤدي السيانات (ناتج تدرك البولة) إلى إزالة جذر الكاربوكسيل من البروتينات الشحمية والببتيدات، مع ما ينتج عن ذلك من تأثيرات جانبية تؤدي إلى سوء وظيفة الأعضاء المتعددة.

تزداد الغوانيدينات (التي هي نواتج ثانوية لاستقلاب البروتينات داخلية أو خارجية المنشأ) في القصور الكلوي. ويمكن أن تثبط فعالية ألفا-1- هيدروكسيلاز ضمن الكلية وتؤدي إلى ضعف إنتاج الكالسيترول وفرط نشاط جارات درق ثانوي. وقد تم اتهام المستويات المرتفعة لهرمون جارات الدرق في العديد من تظاهرات تبولن الدم، خاصة في اعتلال العضلة القلبية والتكلسات الانتقالية. يترافق تراكم الغلوبولين الأصغري - بيتا-2 لدى مرضى القصور الكلوي مع اعتلال عصبي، ومتلازمة نفق الرسغ carpal tunnel sy. وارتشاح المادة النشوانية ضمن المفاصل.




**الشكل 31-3**: العوامل المسببة لتبولن الدم. PTH = هرمون جارات الدرق.

## التظاهرات النوعية لتبولن الدم:

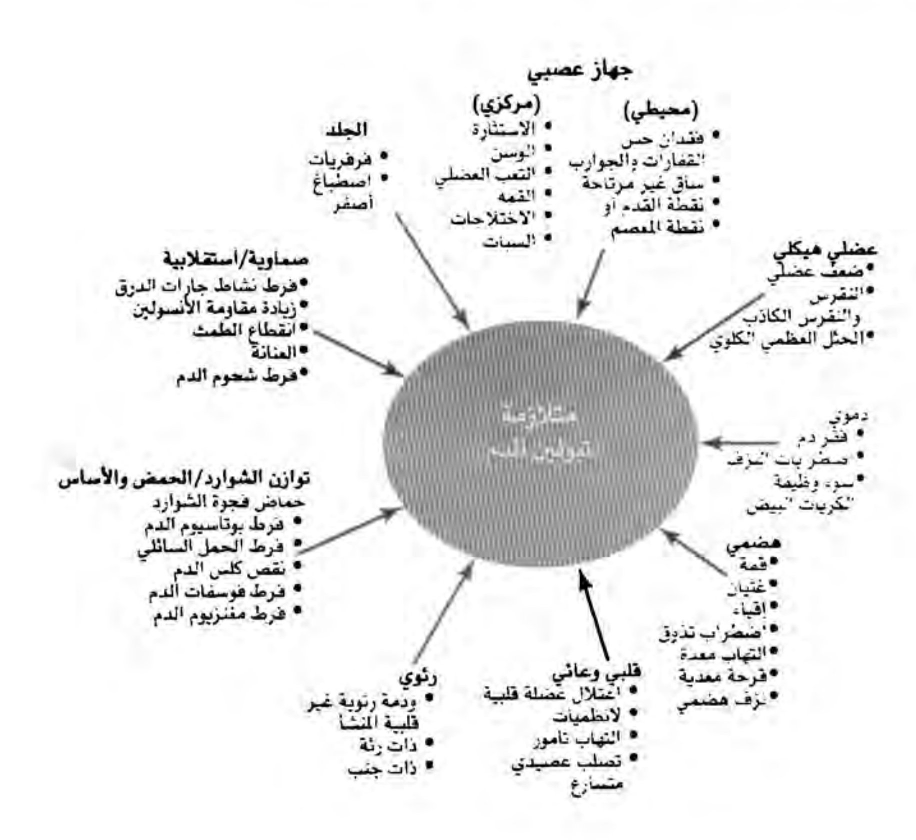
تظهر في الشكل 31-4 التظاهرات النوعية لتبولن الدم.

### التأثيرات القلبية الوعائية:

تزداد نسبة حدوث الوفيات بسبب مرض قلبي وعائي لدى مرضى القصور الكلوي المزمن بحوالي ثلاث مرات ونصف عما هي عليه لدى التعداد السكاني بنفس العمر. ويعتبر المرض القلبي مسئولاً عن أكثر من 50٪ من وفيات مرضى تبولن الدم. كما أن أكثر من 60٪ من المرضى الذين يبدأن بالتحال تكون لديهم تظاهرات تخطيطية على ضخامة البطين الأيسر والتوسع وسوء الوظيفة الانقباضية أو الانبساطية. يساهم فقر الدم وارتفاع الضغط الشرياني في حدوث ضخامة البطين الأيسر وقصور القلب الاحتقاني. وقد يؤدي فرط نشاط جارات الدرق الثانوي إلى تكلسات انتقالية في العضلة القلبية والصمامات القلبية والشرايين. ويعتبر تشكل العصائد المتسارع مسئولاً عن ارتفاع نسبة الإصابة الشريانية الإكليلية لدى هذه الزمرة من الناس والمعدل العالي لنكس التضيق الشرياني الإكليلي بعد تصنيع الشريان. قد يحدث التهاب الشغاف pericarditis لدى مرضى تبولن الدم قبل أن يبدأ هؤلاء بالتحال، كما يحدث لدى مرضى خضعوا للتحال أصلاً، وغالباً ما يكون مرتبطاً بعدم كفاية التحال في هذه الحالة. وقد يؤدي بدء التحال أو تكثيف المعالجة به إلى حل مشكلة التهاب الشغاف عادة. في حين أن التهاب الشغاف الحادث خلال تحال كافي قد لا يستجيب لزيادة إضافية في المعالجة بالتحال. وقد يحتاج إلى تفجير جراحي أو المعالجة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

### التأثيرات المعدية المعوية:

تعتبر الاضطرابات المعدية المعوية ضمن العلامات الأبكر والأكثر شيوعاً لمتلازمة تبولن الدم. وعادة ما يصف مرضى القصور الكلوي طعمة معدنية وفقدان للشهية. فيما بعد، تبدأ أعراض القمه والغثيان والإقياء وفقدان الوزن، والتي تتحسن بعد بدء التحال. هنالك العديد من الحالات الإمراضية يمكن أن تؤدي إلى حدوث نزف هضمي. ومن ضمنها تعتبر التهاب المعدة والقرحة الهضمية والتشوهات الشريانية الوريدية هي الأكثر شيوعاً.



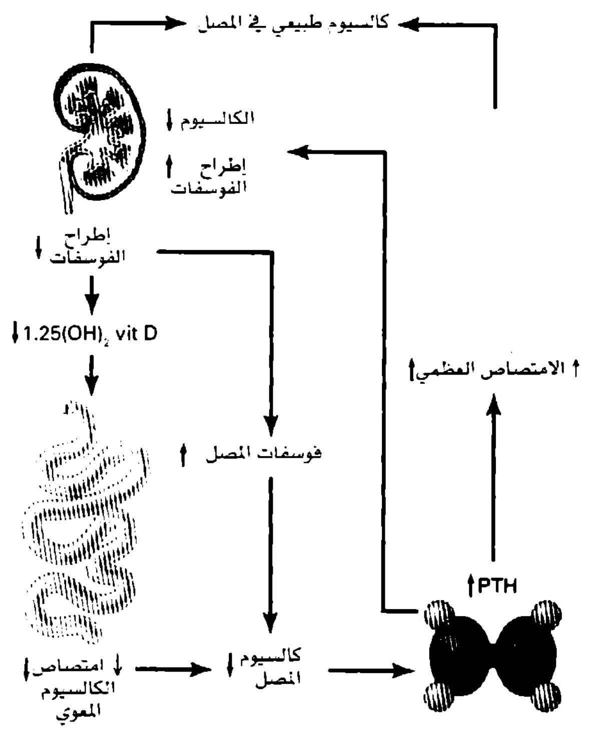

**الشكل 31-4**: خلاصة ترسيمية للتظاهرات الرئيسية لمتلازمة تبولن الدم. GI = معدي معوي.

### التظاهرات العصبية:

تكون تظاهرات الجملة العصبية المركزية متكررة وباكرة الحدوث، وتتظاهر غالباً بتبدلات خفيفة في الوظيفة الإدراكية والذاكرة واضطرابات في النوم. وتعتبر كلاً من الوسن lethargy وسرعة الهياج irritability واعتلال الدماغ الصريح واللاثباتية asterixis والاختلاجات seizures من التظاهرات المتأخرة لتبولن الدم ويمكن تجنبها عادة عند البدء المبكر بالتحال dialysis. تبدو التظاهرات العصبية المحيطية على شكل اعتلال عصبي حسي متناظر على توزع القفاز والجراب. وقد تؤدي الإصابة العصبية الحركية المحيطية إلى عدم راحة الساقين وهبوط القدم footdrop أو هبوط المعصم wristdrop. سريرياً يكون لدى هؤلاء المرضى ضعف في المنعكسات الوترية القاصية وفقدان حس الاهتزاز.

### التظاهرات العضلية الهيكلية:

إن التبدلات في حركيات الكالسيوم والفوسفات والحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy تعتبر من التظاهرات الشائعة للـ ESKD. كما يحدث بشكل شائع فرط نشاط جارات الدرق مع اضطراب استقلاب الفيتامين د. وتكون حالة نقص كلس الدم وفرط نشاط جارات الدرق الثانوي نتيجة لاحتباس الفوسفات وضعف فعالية ألفا-1-هيدروكسيلاز في الكلية القاصرة. مع العوز الناجم للشكل الأكثر فعالية للفيتامين د. ومع الوقت، تصبح ضخامة جارات الدرق التكيفية سيئة التكيف وتؤدي إلى آفة عظمية وداء التكلس calcinosis النسيجي. ويظهر في الشكل 31-5 مخططاً ترسيمياً لحركية الكالسيوم والفوسفور في سياق القصور الكلوي. وقد أصبح بالإمكان حالياً السيطرة على فرط نشاط جارات الدرق عن طريق الحد من الوارد الغذائي من الفوسفات، واستخدام روابط الفوسفات وإعاضة الكالسيوم والفيتامين د $1.25\ (OH)_2$ ومشابهات الفيتامين د، كل ذلك مع المعالجة بالتحال.




**الشكل 31-5:** حركيات الكالسيوم والفوسفات في سياق القصور الكلوي. يؤدي تناقص إطراح الفوسفات إلى بدء حلقة تسير نحو تعديل تركيز الكالسيوم في المصل. PTH = هرمون جارات الدرق.

### التأثيرات الدموية:

إن الإريتروبيوتين erythropoietin (EPO) هو هرمون ينتج كلوياً وينظم إنتاج الكريات الحمر. هذا الهرمون ينخفض بشكل فعال مع تناقص الكتلة الكلوية. ويعتبر عوز EPO والحديد من الأسباب الشائعة لفقر الدم في الداء الكلوي المزمن. يؤدي إعطاء الإريتروبيوتين لدى مرضى ESKD إلى تصحيح فقر الدم وتحسين نوعية الحياة وخفض الحاجة إلى نقل الدم. تعتبر الاضطرابات الدموية (الناجمة غالباً عن ضعف التصاق الصفيحات وتراصها) شائعة في مرضى تبولن الدم. ويمكن السيطرة على نزف تبولن الدم بإعطاء المرسبات القرية و1-دي أمينو (8- د- أرجنين) الفازوبريسين والإستروجينات المقترنة والتحال.

### الشذوذات الغدية الصماوية:

يمكن أن تساهم التبدلات في اختبارات الوظيفة الدرقية إلى صعوبة تشخيص الداء الدرقي لدى مرضى تبولن الدم. وقد تتضمن الموجودات المخبرية كلاً زيادة قنص راتنج ثلاثي يودو التيرونين، وانخفاض مستوى ثلاثي يودو التيرونين الناجم عن ضعف انقلاب التيروكسين إلى ثلاثي يودو التيرونين محيطياً، ومستويات التيروكسين الطبيعية. عادة ما تكون مستويات الهرمون الحاث للدرق طبيعية. أحياناً، قد نحتاج إلى استخدام اختبار تحريض الهرمون المحرر لموجهات الدرق لتشخيص الآفات الدرقية في تبولن الدم. ومن المثير للاهتمام أن السلعة goiter تكون موجودة لدى حوالي ثلث مرضى القصور الكلوي المزمن.

قد يؤدي تشوش المحور النخامي - المنسلي إلى حدوث سوء وظيفة جنسية تتظاهر بالعنانة وتناقص القدرة الجنسية وانقطاع الطمث والعقم والنزف الرحمي. وقد يكون فرط برولاكتين الدم مسئولاً عن بعض الشذوذات في المحور النخامي-المنسلي. ويتظاهر المرضى بنقص مستويات التيستيسترون والأستروجين والبروجسترون، مع بقاء مستويات الهرمون المحرض للجريبات والهرمون اللوتيئيني طبيعية أو مزدادة. يندر حدوث الحمل عند المريضات الإناث اللاتي يكون GFR لديهم أقل من 30 مل/د.

### الوظيفة المناعية:

يحدث الضعف في كل من الجهاز المناعي الخلطي والخلوي لدى مرضى ESKD. ويكون هؤلاء المرضى عادة مثبطي المناعة وعرضة للإنتانات الجرثومية والفطرية والإنتان بالجراثيم الصغرى microbacterial.

### الآفات الاستقلابية:

مع تناقص الوظيفة الكلوية، يمكن أن يتطور لدى العديد من المرضى السكريين تناقص في الحاجة للأنسولين. وينجم هذا التبدل في جزء منه عن تزايد نصف عمر الأنسولين المعطى من مصدر خارجي نتيجة لتناقص تصفية الأنسولين. وفي نفس الوقت، يمكن تمييز زيادة في المقاومة المحيطية للأنسولين عند مرضى تبولن الدم. وتحدث المقاومة

للأنسولين بشكل تالي لعدم حساسية الأنسجة للأنسولين بالإضافة إلى الحماض الاستقلابي وفرط نشاط جارات الدرق، الذي يضعف تحرر الأنسولين وإفرازه.

تكون شذوذات الشحوم من الموجودات الشائعة خلال السير الباكر للقصور الكلوي. وهي غالباً ما تتوافق مع فرط البروتينات الشحمية من النمط IV في الدم، مع تزايد واضح في الشحوم الثلاثية في البلاسما وتزايد أقل في الكولسترول الكلي. تنخفض فعالية ليبو بروتين ليباز في تبولن الدم، مع تناقص في انقلاب الليبو بروتين منخفض الكثافة جداً إلى ليبو بروتين منخفض الكثافة وبالتالي فرط الشحوم الثلاثية في الدم. تعتبر هذه الشذوذات في استقلاب الشحوم مشاركة في تسارع التصلب العصيدي ومساهمة في التكاثر الميزانشيمي والقصور الكلوي المتطور. وتعتبر مثبطات هيدروكسي ميتيل غلوتاريل الكوأنزيم A ريدكتاز هي المعالجة المفضلة.

### التظاهرات الجلدية

يبدو أن لون الجلد الأصفر في تبولن الدم ينجم غالباً عن احتباس الأصبغة المنحلة بالدسم، مثل ليبوكروماز وكاروتينوئيد. وتكون الحكة شكوى شائعة لدى مرضى القصور الكلوي. وهي تستجيب عادة للتحال، والسيطرة على فرط نشاط جارات الدرق، وتحسين توازن الكالسيوم والفوسفات، و(أحياناً) الأشعة فوق البنفسجية. يعتبر الميل للتكلس calciphylaxis نادراً في مرضى القصور الكلوي الخاضع لتدبير جيد. وهو ينجم عن تكلسات جلدية مؤلمة لدى المرضى الذين يكون ناتج الفوسفور × الكالسيوم المصلي لديهم يتجاوز 70 ملغ/دل بوجود فرط نشاط جارات درق شديد. تشمل تظاهرات الأظافر الظفر الجزئي وتتميز بتبدل لوني أحمر أو وردي أو بني في سرير الظفر القاصي، وأظافر شاحبة، ونزوف جزئية.

## معالجة القصور الكلوي نهائي المرحلة:

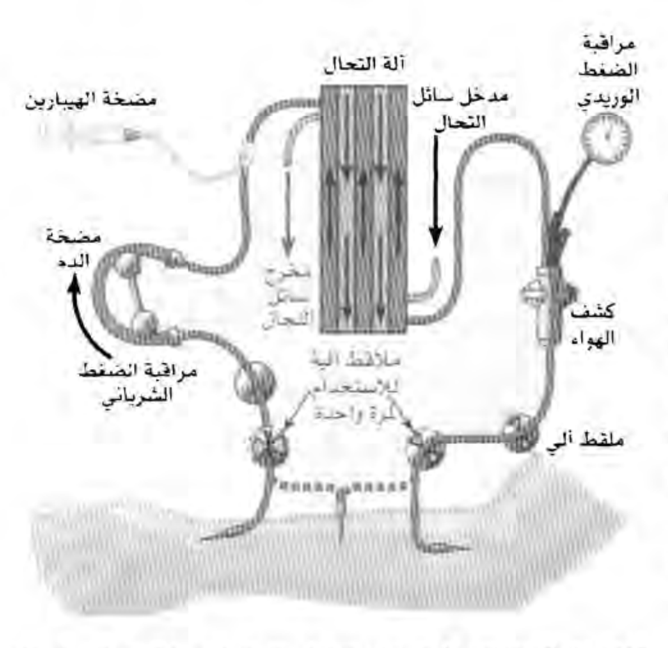
يجب مناقشة خطة لأشكال الـ RRT مع المرضى باكراً خلال سير القصور الكلوي وقبل ظهور أعراض تبولن الدم. وتعتبر المعايير الحديثة لبدء التحال هي GFR يبلغ 15 مل/د أو أقل لدى مرضى سكريين و10 مل/د أو أقل لدى مرضى غير سكريين. وتشكل تصفية الكرياتينين قياساً جيداً للـ GFR لدى مرضى القصور الكلوي المتطور بسبب الإفراز الأنبوبي للكرياتينين. وهنالك قياس أكثر دقة للـ GFR يمكن حسابه من معدل تصفية الكرياتينين والبولة. إن مرضى فرط الحمل الحجمي المقاوم للمدرات، والحماض الاستقلابي والتهاب التامور وفرط بوتاسيوم الدم المستمر والأعراض الهضمية غير القابلة للعلاج واعتلال الدماغ يجب أن يتم البدء بالتحال لديهم حتى لو كانت تصفية الكرياتينين تتجاوز المعايير الموضوعة سابقاً. ويعتمد اختيار المعالجة المعيضة كلوياً بشكل كبير على الميزات الجسمية والاجتماعية السكانية للمريض. ويبدأ معظم المرضى بالتحال الدموي أو التحال البريتواني. ويتم التشجيع على زراعة الكلية بسبب أنها تسمح بنوعية أفضل للحياة وفرصة أكبر لإعادة التأهيل.

### التحال الدموي:

في عام 1999 الوحده، 80128 مريض تم بدء الـ RRT لديهم. 71421 بدءوا بالتحال الدموي hemodialysis و6704 بالتحال البريتواني peritonealdialysis، وخضع 2003 لعملية زرع كلية كخيار بدئي في الـ RRT. ويستمر التحال الدموي بكونه الشكل الأكثر شيوعاً للـ RRT لدى المرضى في الولايات المتحدة، رغم أن الميل هو نحو بدء المزيد من المرضى على التحال البريتواني. وكما يظهر في الشكل 31-6: يتم ضخ الدم من مدخل وعائي مؤقت أو مستمر عبر عدد كبير من الشعريات المصنعة من أغشية نصف نفوذة. ويتحرك في الاتجاه المعاكس محلول التحال الذي يحتوي على كلور الصوديوم والبيكربونات وتراكيز متبدلة من البوتاسيوم. ويسمح الانتشار عبر الغشاء بأن تقوم المواد منخفضة الوزن الجزيئي (مثل البولة) بمغادرة الدم والمرور إلى محلول التحال حسب ممال التركيز. وبنفس الشكل، تنتشر البيكربونات التي تكون عادة بتركيز 35 ميلي مكافئ/ل إلى البلاسما ويتم التخلص من الماء الزائد عبر فرط الارتشاح، الذي يعتمد على الضغط السكوني عبر الغشاء. . يحتاج المريض الخاضع للتحال الدموي كمعدل إلى أربع ساعات من التحال ثلاث مرات بالأسبوع للوصول إلى تخلص كافي من السموم.

### التحال البريتواني:

في هذا الشكل من الـ RRT، يقوم البريتوان بدور الغشاء نصف النفوذ مماثلاً لفلتر التحال الدموي. وتملك هذه التقنية العديد من الميزات حيث أنها تسمح بالاستقلال عن الوقت الطويل الذي يمضي في وحدات




**الشكل 31-6:** المكونات الأساسية لجهاز تسليم التحال الذي يشكل مع المحلل ما يعرف باسم الكلية الاصطناعية. في فرط الارتشاح المعزول، لا يتم استخدام سائل تحال (نمط المجازة). كما يبدو الجهاز الذي يستخدم إبرة وحيدة لجريان الدم الداخل والخارج من المريض.

التحال، ولا تحتاج إلى تقييد دقيق وحازم على الغذاء كما في التحال الدموي، وتكون معدلات إعادة التأهيل أعلى مما يشاهد في التحال الدموي، مع عودة المزيد من المرضى إلى العمل كامل الوقت. ويتم الحفاظ على الوظيفة الكلوية المتبقية لفترة أطول (1-2 سنة) لدى المريض الذي يخضع إلى التحال البريتواني، وبالتالي تتحسن نسبة الإمراضية والوفيات. في التحال البريتواني المنتقل المستمر، يتم تسريب محلول تحال بحجوم 2-3 لتر ضمن جوف البريتوان لفترة متغيرة من الوقت، مع تبديله 4-6 مرات يومياً. وفي التحال البريتواني الحلقي المستمر، يتم وصل المريض مع آلة تعرف باسم الحلقية cycler والتي تسمح بجريان حجوم أصغر من محلول التحال مع وقت بقاء أقل خلال الليل. ويمكن إجراء العديد من التعديلات على هذه الطريقة لتصبح ملائمة لكل مريض بحيث تحقق التصفية الكافية. ويعتمد معدل إزالة المنحلات المختلفة على ممال التركيز ومساحة السطح ونفوذية الغشاء البريتواني للمنحل. حيث تمر الجزيئات الأصغر عبر الغشاء البريتواني بسهولة أكبر وتتأثر بمعدل الرشح الفائق. ويتم تأمين الرشح الفائق عبر زيادة تركيز الدكستروز في محلول التحال. إن العائقين الأساسيين للتحال البريتواني هما الإنتان في القثطرة عبر الجلد الموضوعة ضمن جوف البريتوان والصعوبة في الوصول إلى تصفية كافية لدى المرضى ذوي الكتلة الجسمية الكبيرة. يمكن علاج التهاب البريتوان لدى المرضى الخاضعين للتحال البريتواني بإعطاء الصادات ضمن البريتوان. ويستطب سحب القثطرة في بعض حالات التهاب البريتوان، كما في التهاب البريتوان الجرثومي الذي لا يستجيب للصادات والتهاب البريتوان الفطري.

لقد تناقصت معدلات الوفاة في السنة الأولى منذ عام 1989 في كل أنماط RRT. وما تزال معدلات الوفاة أعلى في السنة الأولى لدى المرضى الخاضعين للتحال الدموي، وفي السنة الثانية بالنسبة لدى المرضى الخاضعين للتحال البريتواني.

## زرع الكلية:

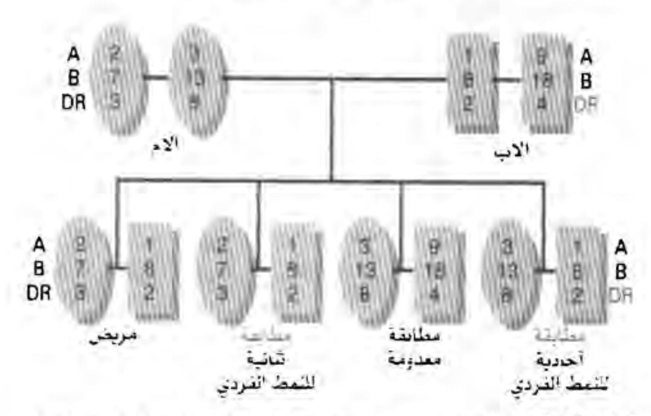
يعتبر زرع الكلية renal transplantation النمط المفضل من RRT، وغالباً ما يكون هنالك ضرورة لإجراء التحال الدموي أو التحال البريتواني قبل أو أثناء أو بعد زرع الكلية. وعندما أصبح السيكلوسبورين متوافراً في عام 1983، تحسن معدل النجاح لزرع الكلية بشكل واضح، مع معدل بقيا للطعم لسنة واحدة يبلغ 85-90٪، مقارنة مع 65٪ عند استخدام الأزاتيوبورين والستيروئيدات. وقد لوحظ تناقص في نسبة حدوث الرفض الحاد نتيجة لتقديم عوامل أحدث مثبطة للمناعة تتضمن الراباميسين والميكوفينولات موفيتيل والتاكروليموس وأضداد مستقبل الانترلوكين -2 (الداكليزوماب). وقد ترافق هذا التطور مع بعض التحسن في نسبة بقيا الطعم الغيري على المدى القصير. وقد أصبح معدل البقيا لسنة واحدة للطعم في عمليات زرع الكلية من الجثة أكثر من 90٪ أو يساويه.

### زرع الكلية من معطي حي مقابل المعطي الجثة:

تظهر مساوئ ومحاسن زرع الكلية من معطي جثة أو من معطي حي (قريب أو غير قريب) في الجدول 31-4. وبسبب أن تأمين العضو المزروع من معطي جثة يفشل في تأمين الاحتياجات، لذلك ازداد الضغط نحو التبرع بالكلية من الأحياء. ويعتبر المعطي غير القريب مع علاقة عاطفة ثابتة ومنتهية مع المستقبل (مثل الزوج) هو المناسب. وتكون بقيا الطعوم من هؤلاء المعطين غير الأقارب أفضل من بقيا الطعوم من الجثة، رغم تناقص التطابق النسيجي لمستضد الكريات البيض البشري human leukocyte antigen (HLA). إن عملية التبرع من الجثث أو من الأحياء يجب أن تجرى فقط بين متبرعين ذو تطابق بالنسبة لمستضدات ABO. وتتجلى الميزة الرئيسية لزرع الكلية من معطي قريب حي بأنها ذات تطابق نسيجي وأقل إحداثاً لأذية نقص التروية. ويظهر الشكل 31-7 وصفاً لنمط توارث HLA ضمن العائلة.

الجدول 31-4: مقارنة مصادر الإعطاء في زرع الكلية

| الميزات | المساوئ |
| --- | --- |
| **المعطي الحي:** | |
| مطابقة نسيجية أفضل مع احتمال رفض أقل | خطورة فعالة قليلة للعملية على المعطي |
| جرعات أقل من الأدوية للتثبيط المناعي. | تحتاج إلى شخص مناسب طبياً و راغب من أعضاء العائلة أو غيرهم. |
| تناقص أمد الانتظار للعملية | |
| تجنب نتائج التحال طويل الأمد | |
| عملية جراحية انتقائية | |
| وظيفة باكرة أفضل للطعم مع إقامة أقصر في المشفى | |
| نجاح أفضل على المدى القريب و البعيد | |
| **المعطي الجثة:** | |
| توافره لأي مستقبل | التوافق النسيجي غير متشابه |
| توافر أعضاء أخرى للزرع المشترك (زرع الكلية والمعثكلة مثلاً) | زمن الانتظار متغير |
| توافر وصلات وعائية في حالات إعادة التصنيع الوعائي المعقدة | العملية الجراحية تجرى بشكل إسعافي |
| | اضطراب باكر محتمل في وظيفة الطعم |
| | معدلات النجاح على المدى القريب والبعيد ليست بنفس جودة المعطي الحي. |




الشكل 31-7: شكل ترسيمي يظهر توارث الأنماط النسيجي لمستضد الكريات البيض البشري HLA ضمن عائلة من أربع أبناء.

إن التصالب متوافق HLA يؤمن معدل بقيا أعلى وفرصة رفض أقل مما يشاهد في زرع الكلية من جثة أو من معطي حي ذو تصالب أقل توافقاً.

## المعالجة بالأدوية المثبطة للمناعة:

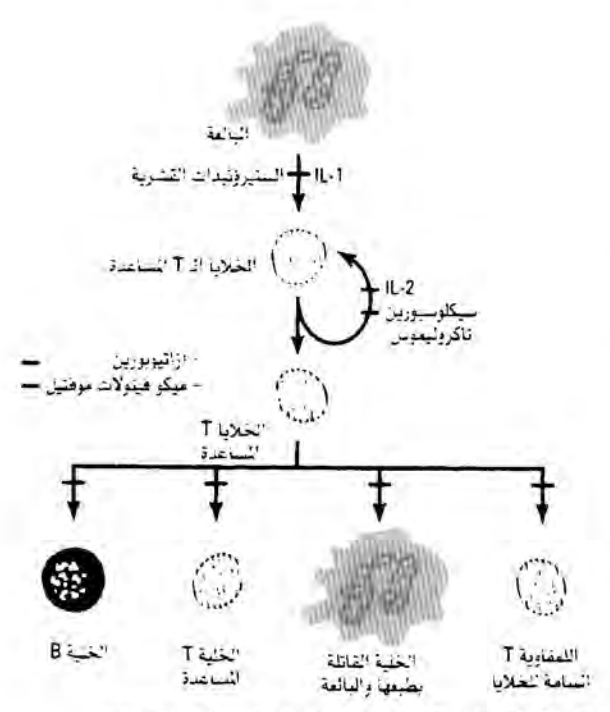
تعتبر الوقاية من رفض الطعم ومعالجة هذا الرفض أساس نجاح عملية زرع الكلية. ومنذ الستينات من القرن الماضي، خضعت بروتوكولات التثبيط المناعي في عمليات زرع الكلية لتطورات واسعة وواضحة. وتهدف جميع بروتوكولات التثبيط المناعي إلى اضطراب دورة نمو الخلايا اللمفاوية. وقد كان الأزاتيوبورين والستيروئيدات (مع أو بدون محضرات قاتلة للمفاويات) هما حجر الأساس في التثبيط المناعي السريري في الستينات والسبعينات من القرن الماضي. ومنذ تقديم السيكلوسبورين في أوائل الثمانينات، ازداد عدد الأدوية القادرة على كبح الجهاز المناعي بشكل كبير. وقد نجحت هذه الأدوية (عبر ميزة النمط النوعي من التأثير) في منع إصابة معظم المرضى بحالات الرفض الباكرة وغير العكوسة للطعوم دون تأثيرات سمية فعالة. وتظهر في الشكل 31-8 آلية تأثير بعض مثبطات المناعة الشائعة الاستعمال.

يعتبر جهاز السيتوكروم P-450 الكبدي أساسياً في استقلاب السيكلوسبورين والتاكروليموس والرابامايسين. وقد تحدث تبدلات واضحة في مستويات هذه الأدوية لدى مرضى يتناولون أي من الأدوية المختلفة التي يمكن أن تحرض أو تثبط هذا الجهاز.

يقوم السيكلوسبورين بتأثيره المثبط للمناعة النوعي عبر تثبيط اللمفاويات المطاوعة مناعياً في الطور G0 وG1 من الدورة الخلوية. ويظهر في الجدول 31-5 بعض أهم التأثيرات الجانبية للسيكلوسبورين، ومعظمها يستجيب لإنقاص الجرعة بشكل مناسب. ويعتبر الانسمام الكلوي أكثر هذه التأثيرات أهمية، والذي يكون عادة ثانوياً لتناقص جريان الدم الكبي.

يملك التاكروليموس آلية عمل وتأثيرات جانبية مشابهة للسيكلوسبورين، لكن مع مشاكل إضافية لفرط سكر الدم وزيادة الميل لحدوث الانسمام الكلوي.

يقوم الميكوفينولات موفيتيل (CellCept) بتثبيط نوعي لتكاثر اللمفاويات T واللمفاويات B عبر التدخل في تركيب البورين وبالتالي




الشكل 31-8: موضع تأثير الأدوية المثبطة للمناعة. IL = الانترلوكين.

تركيب الـ DNA. يترافق الميكوفينولات موفيتيل مع تناقص 60-70٪ في نسبة الرفض الحاد للطعم عندما يشارك مع المعالجات التقليدية وبالتالي يسمح بالبقيا طويلة الأمد للطعم.

يشكل الرابامايسين (sirolimus) أحد صادات الماكروليد ويتم إنتاجه من الفطور streptomyces hygroscopicus. يرتبط الرابامايسين مع الإيمينوفيلين، وبالتالي يحصر فسفرة p70(S6) كيناز والبروتين الرابط E4 لعامل البدء سوي النوى PHAS-1. ويؤدي ذلك إلى تضاؤل فعالية السيتوكين وعامل النمو على الخلايا T وB وخلايا غير مناعية. يستخدم الرابامايسين للحفاظ على المعالجة المثبطة للمناعة. وتشمل التأثيرات الجانبية الرئيسية له نقص الصفيحات واضطراب شحوم الدم (بشكل أساسي فرط الشحوم الثلاثية في الدم).

## الرفض الحاد:

تقوم اللمفاويات T بمسح الجسم البشري وتكون قادرة على تمييز المستضدات الأجنبية عندما يتم تقديم هذه المستضدات بالمرافقة مع مستضدات HLA، خاصة مستضدات التوافق النسيجي من الصنف II. وعندما تقوم الخلايا T المساعدة helper بتمييز مستضدات أجنبية من الصنف II للـ HLA يتم تقديمها عبر خلايا متفرعة أو خلايا أخرى مظهرة للمستضد. عندها يحدث التفعيل اللمفاوي. تقوم اللمفاويات السامة للخلايا المفعّلة بغزو المنطقة الأنبوبية الخلالية للكلية المزروعة، مع التهاب أنابيب tubulitis ناجم عن ذلك، سريرياً. يتم كشف الرفض الحاد عبر مضض الطعم وارتفاع مستوى الكرياتينين في المصل، والشح البولي، والحمى أحياناً. وتؤدي المراقبة المستمرة المتكررة للوظيفة الكلوية إلى السماح بالكشف المبكر للرفض الحاد اعتماداً على ارتفاع مستوى الكرياتينين في المصل قبل ظهور أية أعراض أو علامات سريرية. ويملك الرفض الحاد الباكر (<60 يوما

الجدول 31-5: التأثيرات الجانبية لأدوية التثبيط المناعي شائعة الاستعمال

| التأثير | الستيروئيدات القشرية | الأزاثيوبورين | السيكلوسبورين | الميكوفينولات موفيتيل | التاكروليموس | السيروليموس |
|---|---|---|---|---|---|---|
| كلوي | احتباس السوائل | | تقبض وعائي قبل كبي<br>تليف خلالي خيطي<br>فرط بوتاسيوم الدم | | تقبض وعائي قبل كبي<br>أقل وضوحاً من السيكلوسبورين<br>تليف خلالي<br>فرط بوتاسيوم الدم<br>نقص مغنزيوم الدم | زيادة الكرياتينين<br>وذمة محيطية |
| قلبي وعائي | ارتفاع الضغط | | | | | |
| دموي | تثبيط نقي العظم | داء الخلايا الكبيرة | متلازمة تبولن الدم الانحلالية | قلة العدلات<br>فقر الدم | متلازمة تبولن الدم الانحلالية | فقر الدم<br>قلة العدلات<br>قلة الصفيحات |
| عصبي | تعب العضلات الداني<br>تبدلات المزاج<br>الاكتئاب | | الرجفان<br>الاختلاجات | | صداع<br>أرق<br>تشوش حس<br>حكة<br>رجفان خشن | صداع<br>أرق<br>رجفان |
| هضمي | التهاب المعدة | التهاب المعثكلة الحاد | ركودة صفراوية | الإقياء<br>الإسهال<br>الألم البطني<br>التهاب معدة CMV غازي/<br>التهاب مري | غثيان<br>إقياء<br>إسهال | ألم بطني<br>غثيان<br>إقياء<br>إسهال<br>إمساك<br>عسرة بلع |
| استقلابي | عدم تحمل الغلوكوز<br>اضطراب شحوم الدم | | اضطراب شحوم الدم<br>ضعف تحمل الغلوكوز | | ضعف تحمل الغلوكوز | فرط كولسترول الدم<br>فرط شحوم الدم |
| جلدي | العد<br>سهولة التكدم | الصلع | فرط الشعر<br>أظافر هشة | | الصلع | تأخر اندمال الجروح |
| متفرقات | ترقق عظمي<br>نخرة عقيمة<br>بدانة<br>تسارع تشكل الساد | | فرط النمو الشيابي | | | اندفاعات |

CMV = الحمة المضخمة للخلايا.

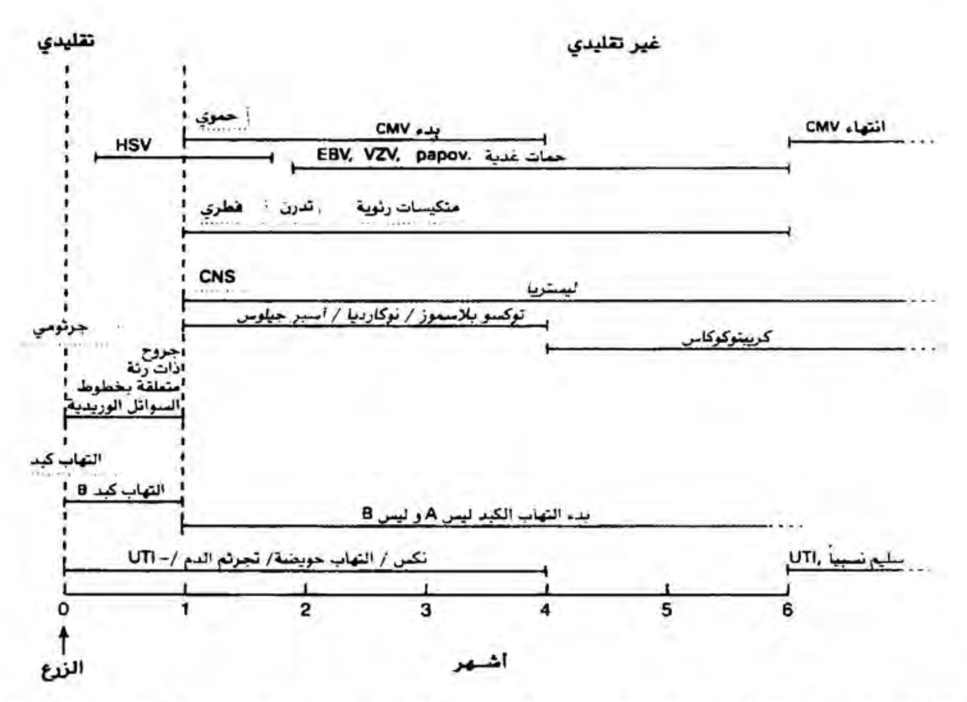
بعد الزرع) تأثيراً هاماً على بقيا الطعم الغيري. كذلك تملك نوب الرفض الحاد تأثيراً سيئاً على بقيا الطعم على المدى الطويل. وهنالك عدة أنماط من الرفض الحاد. ترافق مع سوء إنذار. وتصيب الشرايين داخل الكلوية وتؤدي إلى التهاب أوعية. هذا النمط من الرفض يكون مقاوماً للستيروئيدات عادة. وبالتالي يحتاج إلى معالجة مضادة للمفاويات.

## الإنتان بعد الزرع:

يعتبر الإنتان السبب الثاني بعد الآفة الوعائية المؤدي إلى الوفاة لدى مرضى زرع الكلية. وبالإضافة إلى الإنتانات الحموية والجرثومية المكتسبة من المجتمع الشائعة، يعتبر مرضى زرع الكلية عرضة للعديد من الإنتانات الحموية والفطرية والإنتانات الانتهازية الأخرى. التي لا تسبب عادة آفة شديدة لدى المضيف سوي المناعة. ولحسن الحظ، يمكن التنبؤ بأمد حدوث هذه الإنتانات، ويمكن للافتراض المثقف القائم على زمن الإنتانبعد الزرع مع مجموعة نوعية من المتلازمات ترافق كل إنتان أن تساعد في التمييز الباكر وتشكل المعالجة التجريبية فحوصاً مؤكدة. يظهر الشكل 31-9 العلاقة المؤقتة للإنتانات في زرع الكلية.

## الآفة الخبيثة بعد الزرع:

يؤدي التثبيط المناعي إلى زيادة خطورة حدوث آفات خبيثة. ويملك سرطان الجلد (خاصة شائك الخلايا) أعلى نسبة حدوث لدى مرضى الزرع مقارنة مع جميع الأنماط الأخرى للخباثة. ويعتبر التعرض للجسم هو عامل الخطورة الأكثر أهمية، وتؤدي حماية الجلد إلى تأمين وقاية أولية ممتازة. ومع المراقبة المستمرة والتدبير الهجومي، تصبح الانتقالات من سرطان الجلد نادرة الحدوث.




**الشكل 31-9**: مخطط زمني لحدوث الإنتان في مرضى زرع الكلية. ويجب أن تؤدي الاستثناءات عن هذا المخطط إلى بدء البحث عن صدفة غير اعتيادية. CMV = الحمة الضخمة للخلايا. CNS = الجهاز العصبي المركزي. EBV = حمة إبشتاين بار. HSV = حمة العقبول البسيط. TB = التدرن. UTI = إنتان السبيل البولي. VZV = حمة المنطقة الحويصلية.

يعتبر مرضى زرع الكلية أيضاً ذوي خطورة عالية للإصابة بلمفوما لا هودجيكن، عرن كابوزي، الداء التكاثري اللمفاوي بعد الزرع، وتكون نسبة الحدوث نادرة لدى المضيف سوي المناعة. إن متابعة حدوث السرطان يجب أن تكون جزءاً أساسياً من المتابعة بعد الزرع. كما يجب تثقيف المرضى بعد الزرع لتمييز وتسجيل التبدلات الباكرة في عادات التغوط، الأعراض التنفسية، البيلة المدماة، الأعراض العضلية الهيكلية، التبدلات الجلدية، تبدلات الوزن.

## آفـــــاق مســـــتقبلية

إن التحدي الأساسي في المصابين بالداء الكلوي المزمن هو إبطاء تطور الآفة. وقد تم تمييز العديد من الأمور التي تتوسط الآفة الكلوية المتطورة، وهنالك أمل بأنه خلال العقد القادم سوف تتطور معالجات تعدل وبالتالي تبطئ تطور الآفة الكلوية. وتتضمن الأهداف الأخرى:

- تطور تقنيات تحال بريتواني أكثر ملائمة حيوياً.
- زرع خلايا الجزر مع الحد الأدنى من التثبيط المناعي كمعالجة مقبولة للداء السكري النمط 1.
- بروتوكولات تثبيط مناعي تتجنب الستيروئيدات للمرضى الخاضعين لزرع أعضاء صلبة.
- تطور خطط جديدة للتثبيط المناعي أو معالجة جديدة من أجل الوصول إلى التحمل.
- تعديلات مورثية على الحيوانات مثل الخنازير من أجل النجاح في زرع الطعم الحيواني.



القسم

# الأمراض المعدية المعوية



# الفصل 32

# التظاهرات السريرية الشائعة للأمراض المعدية المعوية

## أ. الألم البطني

يعتبر الألم البطني من التظاهرات الشائعة للأمراض داخل البطن. يصعب تحديد مكان الألم البطني أو تحديد درجته، لأن الإحساس بالألم يتأثر بالعوامل العاطفية إضافة للعوامل الفيزيائية. يمكن تصنيف الألم البطني إلى نوعين: حاد ومزمن. الألم الحاد يحدث فجأة ويقترح وجود تبدلات فيزيولوجية حرجة. وبالعكس، فإن الألم المزمن قد يكون موجوداً منذ عدة أشهر. وعلى الرغم من أنه لا يتطلب اهتماماً فورياً، فإنه قد يستدعي إجراء استقصاءات عديدة. إن التقييم المناسب للألم البطني يستدعي معرفة آلية الألم. اهتمام شديد بالقصة وموجودات الفحص السريري، والتعرف على الأعراض الهامة المرافقة، بالإضافة إلى الاهتمام بمدى قوة أو ضعف الاختبارات التي يمكن إجراؤها.

### الفيزيولوجيا:

ينجم الألم البطني عن طريق تحريض مستقبلات نوعية للمنبهات الحرارية، الميكانيكية، أو الكيماوية. وعندما تتحرض هذه المستقبلات تمر نبضات الألم عبر الألياف الودية. الألم البطني يمكن أن يكون جسمياً أو حشوياً. إن الألم الجسمي ينشأ من جدار البطن والبريتوان الجداري، بينما الألم الحشوي ينشأ من الأعضاء الداخلية والبريتوان الحشوي. هناك نوعين من العصبونات تقوم بنقل الألم وهي الألياف A ذات التوصيل السريع والألياف C ذات التوصيل البطيء. معظم عصبونات الأحشاء هي من النوع C. والألم الناجم عن تحريضها يميل لأن يكون متغيراً فيما يتعلق بالحس والتوضع. وعلى النقيض من ذلك، الألياف الناشئة من البريتوان الجداري وجدار البطن تكون من كلا النوعين A، C والألم يميل لأن يكون حاداً ومحدد موضعياً بشكل أكثر.

وبسبب هذا النمط من التعصيب، فإن الأحشاء البطنية غير حساسة للقطع، التمزق، الحرق، أو الهرس. ولكن مع ذلك، فإن الألم الحشوي ينجم عن تمطط جدران الحشا الأجوف أو محفظة العضو الصلب، بالإضافة إلى حالات الالتهاب أو الإقفار.

### أسباب الألم البطني:

العديد من الاضطرابات داخل البطن أو خارج البطن تسبب الألم البطني. ومن المفيد التفريق ما بين الألم الحاد والمزمن. المقاربة تختلف حسب السبب، ولكن الألم البطني الحاد يستدعي بشكل عام تداخلاً عاجلاً.

لقد ذكرت أشيع أسباب الألم البطني في الجدول 32-1.

### الملامح السريرية:

#### القصة:

التشخيص التفريقي للألم البطني، سواء كان حاداً أو مزمناً، يستدعي أخذ قصة مرضية مفصلة بكل عناية وخصوصاً فيما يتعلق بصفات الألم، توضعه وانتشاره، زمن حدوثه، ووجود أي أعراض أخرى مرافقة.

إن مكان توضع الألم غالباً ما يشير إلى العضو المسؤول عن المشكلة. مثلاً، الألم الشرسوفي عادة ما يكون وصفياً للقرحة الهضمية أو عسر الهضم، بينما الألم في المراق الأيمن يوجه أكثر نحو التهاب المرارة وغيرها من الاضطرابات الصفراوية. في بعض الأمراض نشعر بالألم في أحد المناطق بالبداية ثم ينتقل الألم إلى منطقة أخرى لاحقاً. هذا النمط من الترقي قد يوجه لأحد تناذرات الألم النوعية. في الحالات الحادة، يميل الألم البطني لأن يكون شديداً وحاداً. الألم الناجم عن انثقاب الأحشاء يوصف بأنه شديد جداً بينما الألم الناجم عن تسلخ أم الدم يوصف بأنه ممزق أو هارس. الألم المزمن قد يكون أقل شدة. إن الألم الناجم عن هيوجية الأمعاء أو عسر الهضم يكون

الجدول 32-1 الأسباب الرئيسية للألم البطني.

الحاد
- الالتهاب
  - التهاب الزائدة
  - التهاب المرارة
  - التهاب البنكرياس
  - التهاب الرتوج
- الانثقاب
- الانسداد
- الأسباب الوعائية
  - الأقفار الحاد
  - تمزق أم الدم

المزمن
- الالتهاب
  - القرحة الهضمية
  - التهاب المري
  - أمراض الأمعاء الالتهابية
  - التهاب البانكرياس المزمن
- الأسباب الوعائية
  - الإقفار المزمن
- الأسباب الاستقلابية
  - السكري
  - البورفيريا
- الأسباب الوظيفية
  - عسر الهضم
  - تناذر الأمعاء الهيوجة
- الام جدار البطن
  - العصبية المنشأ
  - العضلية الهيكلية
- تناذر الألم البطني السليم المزمن

ثابتاً وكليلاً. ويوصف ألم القرحة الهضمية المزمنة بأنه قارض أو ألم الجوع. إن طريقة تخفيف الألم تساعد في تشخيص بعض الحالات. يجب على الطبيب أن يركز أيضاً على استمرارية الألم هل هو مستمر أو متقطع، وهل يحدث بالليل. في حالات الألم الليلي، يجب التفريق ما بين الألم الذي يوقظ المريض والألم الذي يشعر به المريض عند استيقاظه لسبب آخر.

الجدول 32-2 يلخص خصائص، ومواضع، وأماكن الانتقال لبعض حالات الألم البطني الشائعة الحادة والمزمنة.

## الفحص السريري

قد يقدم فحص البطن مفاتيح لا تقدر بثمن من أجل التشخيص، ولكن يجب أن يبدأ الفحص بتأمل الشكل العام للمريض. المريض الذي يتلوى على السرير وغير قادر على إيجاد وضعية مريحة قد يكون يعاني من الانسداد. وعلى النقيض من ذلك، المريض المستلقي مع ثني الأطراف السفلية والذي يتجنب أي حركة قد يكون يعاني من التهاب البريتوان. توسع البطن يشير إلى الانسداد أو الحبن. الفحص العياني لتحري الحركات الحوية مفيد لتشخيص حالات الانسداد في الأمعاء الدقيقة، ولكن هذه العلامة تشاهد فقط في المراحل الباكرة. مناطق التوسع الموضعة قد تشير للفتوق، كما يجب الانتباه لوجود أي ندبة بالبطن ناجمة عن عمل جراحي سابق.

لابد من إصغاء البطن في عدة مناطق لتقييم طبيعة ونوع الأصوات المعوية، بالإضافة للبحث عن أي لغط bruits أو همهمة hum. غياب الأصوات المعوية يقترح العلوص، بينما وجود حركات مفرطة مع أصوات عالية فقد يشير للإنسداد. وجود لغط متعدد ينبه الفاحص إلى احتمال وجود داء وعائي صريح، ويوجه نحو الإقفار.

يجب أن يجس البطن بنعومة، بدءاً من المنطقة البعيدة عن مكان الألم. يبحث الفاحص عن مناطق المضض الموضع أو الارتدادي، بالإضافة للبحث عن الكتل أو الضخامات الحشوية. يجرى القرع للتعرف على حجم الأعضاء، أو لتقرير وجود الحبن. الألم أثناء قرع البطن يشير إلى الارتكاس البريتواني. كما يشير المضض الارتدادي الشديد إلى نفس الحالة.

فحص المستقيم هام جداً لكشف الأورام المستقيمية في حالات انسداد الكولون، أو المضض بأعلى المستقيم في حالات التهاب الزائدة الحاد. لابد من إجراء الفحص الحوضي عند النساء لنفي الداء الحوضي الالتهابي.

الجدول 32-2 خصائص الأنواع المختلفة من الألم البطني

| الحالة | النمط | التوضع | الانتقال |
|---|---|---|---|
| **الألم البطني الحاد** | | | |
| التهاب الزائدة | ماغص، مستمر | حول السرة، الحرقفية اليمنى | للظهر |
| التهاب المرارة | متقطع، مترقي | الشرسوف، المراق الأيمن | الكتف الأيمن |
| التهاب البنكرياس | مستمر | الشرسوف، حول السرة | الظهر |
| الانثقاب | مفاجئ، شديد | الشرسوف | داخل البطن |
| الانسداد | ماغص | حول السرة | الظهر |
| الاحتشاء | شديد، منتشر | حول السرة | داخل البطن |
| **الألم البطني المزمن** | | | |
| التهاب المري | حارق | خلف القص | الذراع الأيسر، الظهر |
| القرحة الهضمية | قارض | شرسوفي | الظهر |
| عسر الهضم | نافخ، كليل | شرسوفي | لا يوجد |
| متلازمة الأمعاء الهيوجة | ماغص | الحفرة الحرقفية اليمنى واليسرى | لا يوجد |

## البطن الحاد

يعتبر البطن الحاد حالة تحدي في الممارسة الطبية. السؤال الأول الذي يجب الإجابة عليه هو: هل الجراحة الفورية مستطبة. لذلك من الضروري إجراء تقييم سريع لتجنب أي تأخير محتمل للتداخل على مثل هؤلاء المرضى الذين يحتاجون للجراحة. لابد من الحصول على الاستشارة الجراحية بشكل باكر، حتى في الحالات المشكوك بها، بدلاً من الانتظار لتأكيد التشخيص بواسطة الدراسات المخبرية والشعاعية.

البطن الحاد ينجم عن التهاب مفاجئ، انثقاب، انسداد، أو احتشاء لأي عضو من الأعضاء داخل البطن. مع ذلك، فإن العديد من الحالات خارج البطن، مثل ذات الرئة، احتشاء العضلة القلبية، التحصي الكلوي، والاضطرابات الاستقلابية قد تسبب ألم بطني حاد.

من الممكن أن تكون الموجودات قليلة في المراحل الباكرة للألم البطني الحاد. من المهم أيضاً الانتباه إلى أن مرضى الحالات المزمنة السليمة قد يأتون إلى قسم الطوارئ بألم شديد غير متناسب مع أي من الموجودات السريرية. في البطن الحاد، من المهم السؤال عن القصة المرضية السابقة، خصوصاً الجراحات السابقة على البطن. في الحقيقة، الألم المفاجئ الماغص مع توسع البطن يوجه نحو انسداد الأمعاء الذي قد ينجم عن الالتصاقات أو الفتق المختنق. من المهم أيضاً إجراء فحص شامل للمريض، للبحث عن اليرقان، الآفات الجلدية، أو علامات الداء الكبدي المزمن.

التحاليل المخبرية يجب أن تشمل إجراء تعداد عام وصيغة، فحص البول، عيار أميلاز المصل، الليباز، البيليروبين، والشوارد. قد تجرى دراسات إضافية، ولكنها لا تساعد عادة في صنع القرار السريع المطلوب لتقييم البطن الحاد. ارتفاع تعدد الكريات البيض قد يشير إلى داء التهابي، والقيم العالية جداً تكون وصفية لحالات الإقفار المعوي الحاد، ارتفاع قيم الأميلاز بالمصل عادة ما تشير إلى التهاب البنكرياس الحاد، على الرغم من أن حالات انثقاب القرحة أو الخثار المساريقي قد تسبب أيضاً ارتفاعاً في أميلاز المصل.

يعتبر الفحص الشعاعي جزءاً هاماً من تقييم مريض البطن الحاد. صورة البطن البسيطة هامة جداً لمعرفة توزع الغاز ضمن البطن، والصورة بوضعية الوقوف التي تظهر الحجاب قد تبين وجود الغاز ضمن البطن. في حال عدم القدرة على إجراء صورة بوضعية الوقوف فإن الصورة بوضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر تكون مفيدة. الإيكو يفيد في تشخيص حالات الالتهاب الحاد للمرارة أو الزائدة. التصوير الطبقي المحوري أصبح أكثر أهمية، خاصة مع التطورات الحاصلة في المسح وتحليل النتائج، مما أدى إلى تحسن واضح في قدرته على الإظهار مع قصر المدة التي نحتاجها لإجراء هذا التصوير. الطبقي المحوري مفيد بشكل خاص لتحري وجود الخراجات داخل البطن، الرتوج، أو التمزقات الرضية للأعضاء، بالإضافة لتقييم التهاب البنكرياس الحاد. التصوير باستخدام المواد الظليلة يجب أن يتم بكل حكمة، خاصة في الحالات التي يتوقع إجراء جراحة لها.

## الألم البطني المزمن.

الألم البطني المزمن لا يفرض الاستعجال المشاهد في حالات الألم البطني الحاد. مع ذلك، فإن التحدي الذي يواجه الطبيب هو تفريق الألم العضوي الناجم عن حدثية مرضية نوعية عن الألم الوظيفي. إن توضع الألم وصفاته، كما نوقش قبل قليل، له أهمية كبرى في التوجه بالإضافة إلى الأعراض المرافقة. وجود الغثيان والإقياء بعد الطعام يقترح القرحة الهضمية المزمنة، اضطرابات الإفراغ المعدي، أو انسداد المخرج. نقص الوزن المثبت يتطلب البحث عن الأسباب العضوية مثل الداء الالتهابي للأمعاء أو الداء الزلاقي. في حال ترافق نقص الوزن مع القهم خاصة عند كبار السن فإنه لابد من نفي وجود الخباثات. في حال الفشل في إيجاد أي نوع من السرطانات وكانت كل الدراسات والاستقصاءات طبيعية فإنه لابد من التفكير بالاكتئاب المزمن.

السبب الأكثر شيوعاً للألم البطني المزمن هو السبب الوظيفي. يتصف عسر الهضم بانزعاج شرسوفي متقطع مزمن، في بعض الأحيان مع الغثيان أو الشعور بالنفخة. هذه الأعراض لا تخف دائماً بمثبطات الحمض، وقد تكون ناجمة عن اضطراب حركي مرافق. علاوة على ذلك، فإن القضاء على الهيليكوباكتر البوابية عند وجودها لدى المريض الذي لديه أعراض عسر الهضم، قد لا يؤدي لزوال هذه الأعراض. لذلك يوجد جدل حالياً حول الاستراتيجية الأكثر فعالية لمعالجة عسر الهضم في حال وجود الهيليكوباكتر البوابية مع غياب الداء القرحي الهضمي.

تناذر الأمعاء الهيوجة (IBS) يعتبر من الاضطرابات الشائعة. ويعتقد أن 15% من الأمريكيين يعانون من هذا الاضطراب بصفة دورية وأن 40-50% من مراجعي العيادات الهضمية تعزى أعراضهم لهذا الاضطراب. يتكون هذا التناذر من توسع البطن، تطبل البطن، واضطراب وظيفة الأمعاء. الألم البطني في حالات IBS يميل لأن يتوضع في الحفرة الحرقفية اليسرى ولكنه قد يتوضع في أي مكان آخر أو يكون معمماً بالبطن. أي مريض لديه نقص وزن، فقر دم، أعراض ليلية، إسهال دهني، أو بدء ظهور للأعراض بعد سن 50 سنة لابد من أن يقيَّم بدقة للبحث عن داء عضوي. معايير روم Rome والتي طوِّرت لأغراض البحوث، قد تكون مساعدة في تشخيص IBS. هذه المعايير تتضمن الألم المترافق مع تغير في عادات الأمعاء، تحسن الألم بعد التغوط، أو ترافق الألم مع التوسع أو الانتفاخ. يجب طمأنة المرضى، ونصحهم، ومعالجتهم بمضادات الكولين ومطريات البراز. لقد أقرت منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية FDA استخدام دواء Alosctron، وهو من ضادات السيروتونين $5HT_3$ وذلك (لحالات IBS المترافقة مع إسهالات شديدة، بينما يستخدم Tegaserod، وهو من شادات السيروتونين $5HT_4$، في الحالات المترافقة مع الإمساك والألم.

المشكلة السريرية الأكثر تحدياً هي تناذر الألم البطني المزمن السليم، هذه العبارة تصف الحالات التي يوجد فيها الألم لعدة أشهر أو سنوات. المرضى عادة ما يكونوا من النساء اللواتي أجري لهن العديد من الاستقصاءات والدراسات التشخيصية مع موجودات سلبية، وفي العديد من الحالات، عدة عمليات جراحية بدون أي تحسن.




**الشكل 32-1**. مقاربة مريض الألم البطني المزمن. (IBD= الداء المعوي الالتهابي. IBS= تناذر الأمعاء الهيوجة).

الاستقصاءات طويلة الأمد أو المعادة ليس لها أي فائدة. وفقط تقنع المريض أنه لا يزال بحاجة لاستقصاء آخر لمعرفة مصدر الألم. على الطبيب أن يقرر أنه لا يوجد أي داء عضوي. وأيضاً عليه أن يدرك أن هذا الألم حقيقي. هؤلاء المرضى ليسوا متمارضين على الرغم من أن ألمهم لا ينطبق مع أي حالة مرضية معروفة أما الاكتئاب فقد يكون النتيجة وليس السبب لهذا الألم.

الألم البطني المزمن هو حالة سريرية تستدعي أكبر قدر من اللباقة، الدبلوماسية، الرحمة، إضافة إلى المعرفة العلمية. يجب بذل كل الجهد للاستفسار عن العوامل الاجتماعية، متضمنة قصة أي أذى فيزيائي أو جنسي، خاصة عند النساء. في إحدى الدراسات، وجد أن نسبة عالية من مرضى الأعراض الوظيفية لديهم قصة سوء معاملة أو أذى مقارنة مع المرضى المشابهين الذين وجد لديهم داء عضوي منفصل مسؤول عن أعراضهم. قد يكون من الضروري إجراء تقييم نفسي، ولكن مثل هذا الاقتراح قد يفسر من قبل المريض على أن الألم موجود في رأسه. إرسال المريض إلى العيادات الخاصة بتدبير وتسكين الألم مفيد في بعض الحالات. هذه المقاربة تحقق إمكانية تخفيف الألم عن طريق الإحصار العصبي في حال كون الألم موضع. أو باستخدام الأجهزة الأخرى المخففة للألم. في حال فشل هذا الإجراء، فإن تحويل المريض إلى الطبيب النفسي قد يكون أكثر قبولاً من المريض.

من أجل المقاربة العملية للألم البطني المزمن انظر المخطط المرسوم في الشكل 32-1.

# ب ـ النزف المعدي المعوي

## النزف المعدي المعوي الحاد

بالرغم من التطور الحاصل في التشخيص والمعالجة، فإن النزف المعدي المعوي الحاد لا يزال من الأسباب الشائعة للقبول بالمشفى. يحدث النزف نتيجة أمراض مختلفة، والمعالجة الكافية تعتمد على تحقيق الاستقرار الهيموديناميكي، وتحديد كمية الدم المفقود، والتعرف على مصدر النزف. وعلى الرغم من أن حسن الاستخدام العاجل للمعالجات التنظيرية قد قلل بشكل واضح من معدل عودة النزف والوفيات، فإن معدل الوفيات بشكل عام يصل إلى 10٪ تقريباً نتيجة لكبر سن المرضى والانتشار المتزايد للأمراض الخطرة المرافقة.

## تظاهرات النزف المعدي المعوي

في حال حدوث النزف الهضمي الشديد، يراجع المرضى بشكل عام بشكوى الضعف، الدوار، الشعور بخفة الرأس، قصر النفس، التغيرات في ضغط الدم أو النبض حسب الوضعية، الألم البطني الماغص، والإسهال. إن صفات النزف قد تساعد في تحديد موضع النزف من القسم العلوي أو السفلي من الأنبوب الهضمي. النزف الحاد بشكل عام يتظاهر بواحد مما يلي من الأعراض:

**إقياء الدم** يراجع المريض عادة بإقياء لدم أحمر قاني أو مواد شبيهة بطحل القهوة. وبعد نفي وجود دم مبتلع من البلعوم الأنفي أو تالي لنفث الدم فإن مصدر النزف على الأرجح هو من المنطقة الأعلى من رباط ترايتز.

**التغوط الأسود (الزفتي)** حوالي 100 مل من الدم في المعدة يمكن أن تؤدي إلى التغوط الزفتي. إن البراز الأسود، الزفتي، كريه الرائحة عادة، غالباً ما يكون تظاهراً لنزف هضمي علوي. مع أنه قد نجد في بعض الحالات أن مصدر النزف هو الأمعاء الدقيقة أو القسم القريب من الكولون.

**التغوط المدمى.** مرور الدم الأحمر القاني أو البراز القرمزي اللون عبر المستقيم يشير عادة إلى أن مصدر النزف هو القسم السفلي من السبيل المعدي المعوي. مع ذلك، فإن النزف السريع أو الكتلي من القسم العلوي للسبيل المعدي المعوي قد يتظاهر بتغوط مدمى بدلاً من التغوط الزفتي. هذه المجموعة من المرضى غالباً ما تتظاهر لديهم علامات عدم الاستقرار الهيموديناميكي.

## سببيات النزف المعدي المعوي

الهدف الرئيسي أثناء التدبير الباكر للنزف هو التفريق ما بين النزف المعدي والمعوي العلوي والسفلي. بالإضافة إلى الأعراض والعلامات التي ذكرت سابقاً، فإن بعض الخصائص التي نحصل عليها من القصة، الفحص السريري، الدراسات المخبرية، وعمر المريض قد تساعد في تحديد مكان النزف. إن قصة داء كبدي مزمن أو قرحة مزمنة أو تناول حديث لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية سوف تزيد من احتمال أن النزف من مصدر علوي. وعلى النقيض من ذلك، فإن قصة وجود اضطراب قلبي وعائي شديد، أو داء معوي التهابي يزيد من احتمال أن النزف من مصدر سفلي. ومع ذلك يصعب عادة تحديد مصدر النزف أثناء التقييم الأولي. لقد تم تلخيص المصادر الشائعة للنزف المعدي المعوي الحاد في الجدول 32-2.

## مقاربة مريض النزف المعدي المعوي الحاد. (الشكل 32-2)

### تقييم العلامات الحيوية/الإنعاش.

الخطوة الأولى في تقييم ومعالجة مرضى النزف الهضمي الحاد هي تقدير كمية الدم المفقود. يجب تسجيل العلامات الحيوية فوراً. إذا هبط الضغط الانقباضي أكثر من 10 ملم ز و/أو ازداد النبض أكثر من 10 نبضات/د أثناء تغيير المريض لوضعيته من الاستلقاء إلى الوقوف، فإن المريض على الأرجح فقد على الأقل 800 مل (15٪) من حجم الدم الجائل. هبوط الضغط، تسرع القلب، تسرع التنفس، وتغيرات الحالة العقلية في حال وجود نزف هضمي تقترح على الأقل ضياعاً دموياً بمقدار 1500 مل (30٪) من حجم الدم الجائل.

الهدف من الانعاش هو استعادة الحجم الدوراني الطبيعي. في البداية، توضع قثطرتين وريديتين على الأقل، ذات قطر واسع لاستخدامهما لإعطاء السوائل والمحاليل مساوية التوتر مثل رينغرلاكتات أو 9 و٪كلور الصوديوم، ومنتجات الدم في حال استطبابها. إذا كان المريض مصدوماً فلابد من تأمين خط وريدي مركزي. كمية منتجات الدم المنقولة تختلف حسب الحالة، يتم نقل وحدات من كريات الدم الحمراء للوقاية من حدوث الاختلاطات (الخناق، قصور القلب الاحتقاني، الفالج) الناجمة عن ضياع الدم الحاد. لذلك، فإن الحاجة لنقل الدم تعتمد على عوامل متعددة، تتضمن عمر المريض، الحالة العامة، واستجابة علاماته الحيوية للإنعاش الأولي. وبسبب مخاطر نقل الدم فإنه من غير المناسب البدء بنقل الدم ما لم يتم تحديد قيم الهيماتوكريت اولاً. إذا كانت دراسات التخثر غير طبيعية، كما يشاهد بشكل شائع عند مرضى التشمع، فإنه يستطب إعطاء البلازما الطازجة المجمدة و/أو الصفيحات وذلك للسيطرة على النزف. تختلف الآراء حول جدوى استخدام الفسيل الأنفي المعدي لتحضير المريض للتنظير. على الرغم من أن رشف الدم المعدي قد يكون هاماً بشكل خاص عند مرضى التشمع الكبدي، لأن وجود الدم في السبيل المعدي المعوي قد يسرع من حدوث اعتلال الدماغ الكبدي.

الجدول 32-3 المصادر الشائعة للنزف المعدي المعوي الحاد.

| المصدر | الملامح السريرية المرافقة | المعالجة |
|---|---|---|
| **القسم العلوي من السبيل المعدي المعوي** | | |
| التهاب المري | حرقة أعلى الشرسوف، عسر بلع، البلع المؤلم | الأدوية* |
| | | الإجراءات أو الجراحة المضادة للقلس |
| سرطان المري | عسر بلع مترقي، نقص وزن | كيماوي، تشعيع، جراحة |
| | | إجراءات تنظيرية تلطيفية |
| التهاب المعدة/القرحة المعدية | استخدام الأسبرين/مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية | إيقاف الدواء المسبب |
| التهاب العفج/القرحة العفجية | ألم بطني، عسر هضم | الأدوية † |
| | الإنتان بالهيليكوباكتر البوابية | المعالجة التنظيرية للنزف الحاد |
| سرطان المعدة | تخمة باكرة، نقص وزن، ألم بطني | الجراحة، الكيماوي |
| دوالي المري والمعدة | قصة داء كبدي مزمن | ربط الدوالي، التصليب |
| | علامات داء كبدي مزمن | الفازوبريسين، الأوكتريوتيد |
| | | TIPS أو جراحة مخففة للضغط |
| تمزقات مالوري وايس | قصة تهوع قبل إقياء الدم | داعمة (عادة ما يحدد نفسه بنفسه)، معالجة تنظيرية |
| **القسم السفلي من السبيل المعدي المعوي** | | |
| الإنتان | قصة تعرض، إسهال، حرارة | داعمة/ صادات |
| الداء المعوي الالتهابي | قصة التهاب كولونات، إسهال، ألم بطني، ترفع حروري | الستيروئيدات، 5ASA، معالجة مناعية، جراحة في حال عدم الاستجابة للدواء |
| داء الرتوج | تغوط مدمى غير مؤلم | داعمة |
| | | جراحة للداء الناكس |
| عسر تنسج وعائي | تغوط مدمى غير مؤلم | معالجة تنظيرية |
| | غالباً في الكولون الصاعد | داعمة |
| | تصيب بشكل شائع المعدة والأمعاء | جراحة للداء الموضع |
| سرطان الكولون | تغير في عادات التغوط، فقر دم، نقص وزن | الجراحة |
| بوليبات الكولون | عادة لا عرضية | استئصال بالتنظير أو جراحياً |
| التهاب الكولون الاقفاري | المرضى كبار السن | داعمة (يحدد نفسه بنفسه) |
| | قصة داء وعائي | |
| | قد يتظاهر بألم بطني | |
| رتج ميكل | تغوط مدمى غير مؤلم عند مرضى صغار السن | الجراحة |
| | يتوضع في القسم البعيد من الدقاق | |
| البواسير | نزف شرجي يترافق مع التغوط | داعمة/الربط/الجراحة |

* مثبطات مضخة البروتون أو حاصرات مستقبلات H2. † مثبطات مضخة البروتون أو حاصرات مستقبلات H2 في حال غياب الهيليكو باكتر البوابية أما في حال وجودها فالمعالجة هي عدة أنواع من الصادات مع مثبطات مضخة البروتون مع مركبات البزموت. TIPS تحويلة عبر الوداجي داخل الكبد. 5ASA=5- أمينوساليسيليك أسيد.

## التقييم البدني

أثناء إنعاش المريض بالسوائل المناسبة، يجب الحصول على المعلومات التالية بواسطة الاستجواب الدقيق والفحص السريري الجيد وذلك بهدف معرفة مصدر النزف:

1. طبيعة النزف: تغوط زفتي، إقياء دم، تغوط دموي، دم خفي. الفحص الشرجي بالأصبع يعتبر من الأساسيات لتقرير لون البراز ولكشف أي نواسير شرجية أو تشوهات مستقيمية.
2. مدة النزف الهضمي: حيث تساعد في تحديد الخطوة المناسبة لمعرفة مصدر النزف.
3. وجود أو غياب الألم البطني: على سبيل المثال: التغوط الدموي الناجم عن الرتوج أو سوء تنسج الأوعية يكون غير مؤلم بشكل وصفي، بينما النزف الناجم عن الإقفار، قد يترافق مع الألم البطني.
4. الأعراض الأخرى المرافقة، متضمنة ارتفاع الحرارة، الالحاح/الزحير، تغير حديث في عادات التغوط، فقدان الوزن.
5. الأدوية المستخدمة حالياً/ أو من فترة قريبة، خاصة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أو الأسبرين (حيث أنها قد تؤهب لحدوث تقرحات بالمعدة)، مضادات التخثر، والكحول، العديد من المنتجات الدوائية تحوي الأسبرين أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.
6. التحسس للأدوية.
7. السوابق المرضية والجراحية، متضمنة السوابق النزفية من السبيل الهضمي، الجراحة على البطن (وجود جراحة سابقة لإصلاح أبهر بطني يجب أن توجه للشك بحدوث ناسور أبهري معوي)، سوابق معالجة بالأشعة (التهاب المستقيم الشعاعي).

سوابق مرضية بالأعضاء الهامة (متضمنة أمراض القلب والرئة، الكبد، أو الكلية). سوابق داء معوي التهابي. وسوابق استئصال بوليبات من فترة قريبة (النزف التالي لاستئصال البوليبات).

8. الأعراض الخناقية، عسر التنفس، والمتعلقة بالوضعية، أو الخفقان منذ بدء حدوث النزف.

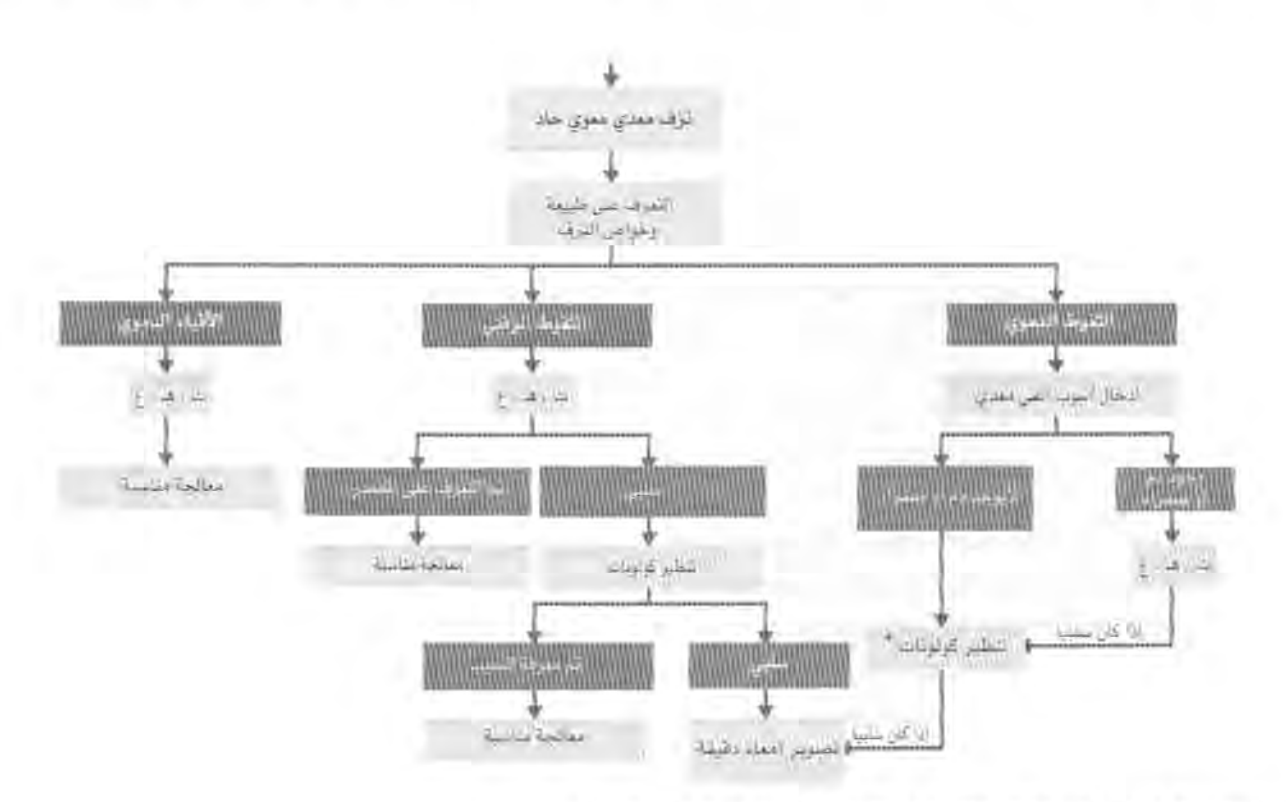
الفحص السريري يجب أن يشمل تقييم العلامات الحيوية، الفحص القلبي والرئوي، فحص البطن، والمس الشرجي. الفحوص المخبرية الأولية يجب أن تتضمن تعداد عام، زمرة وتصالب للدم، وعيار شوارد المصل، البولة الدموية، الكرياتينين، وعوامل التخثر. العيار الأولي للهيماتوكريت قد لا يعكس درجة الضياع الدموي، ولكنه سينخفض بالتدريج إلى مستوى ثابت خلال 24-48 ساعة.

سحنة المريض يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار أيضاً. المرضى فوق الـ 60 سنة، والذين لديهم ضياع دموي غزير (يتظاهر بانخفاض واضح بقيم الهيماتوكريت أو تغيرات واضحة بضغط الدم أو النبض مع تغيير وضعية المريض)، وأولئك الذين لديهم مرض مرافق شديد، يكون لديهم خطورة عالية لحدوث الاختلاطات الناجمة عن النزف الهضمي. ويتم تدبيرهم على أفضل وجه في وحدة العناية المشددة حتى تستقر حالتهم.

## التعرف على مصدر النزف

في معظم الحالات، يتراجع النزف الهضمي الحاد بشكل تلقائي. ومع ذلك، من الضروري تحديد موقع النزف، لأن ذلك يساعد على توجيه المعالجة المناسبة للحالات التي لا يتوقف فيها النزف بشكل تلقائي، ويسمح بالتعرف على المرضى ذوي الخطورة لمعاودة النزف. مثلاً، مرضى القرحة العفجية النازفة قد يشاهد لديهم مظاهر متعددة للنزف ضمن القرحة أثناء التنظير الهضمي. وهذا يتضمن النزف الفعال، الحدبة المصطبغة (أي مشاهدة شريان ضمن القرحة)، وخثرة تغطي القرحة. إن المرضى الذين لديهم قاعدة نظيفة أي لا يوجد لديهم هذه المظاهر المذكورة سابقاً، لديهم إنذار ممتاز لتوقف النزف. أما المرضى الذين يشاهد لديهم قرحة فعالة نازفة أو شريان مرئي بدون نزف فعال يكون لديهم احتمال كبير (<50٪) لمعاودة واستمرار النزف. فترة المكث بالمشفى تتعلق بشكل كبير بهذه الموجودات التنظيرية. علاوة على ذلك، فإن مكان النزف قد يتم حقنه بالمواد المصلبة أو المقبضة الوعائية أو يتم تخثيره أثناء التنظير الهضمي، وكل ذلك يقلل من كمية الدم المتوجب نقله، الحاجة للجراحة، وفترة المكث بالمشفى.

مقاربة المريض المصاب بنزف هضمي حاد موضحة في المخطط 32-2 القصة المرضية والموجودات الإيجابية غالباً ما تمكن من تحديد مصدر النزف من السبيل الهضمي العلوي (أعلى رباط ترايتز) أو السبيل الهضمي السفلي (تحت رباط ترايتز). مرضى التغوط الزفتي أو الدموي يجب أن يفحص السبيل الهضمي العلوي لديهم أولاً. إن مرضى التغوط الدموي يكون لديهم وبشكل أكثر شيوعاً نزف هضمي سفلي المنشأ. ولكن قد يتظاهر النزف الهضمي العلوي بتغوط دموي في حال كونه غزير الكمية وسريع المرور. وضع أنبوب أنفي معدي




* *إذا منع النزف الغزير الرؤية المناسبة أثناء تنظير الكولون، قد يستطب إجراء تصوير أوعية*
*ت هـ ع: تنظير هضمي علوي.*

**الشكل 32-2.** مقاربة مريض النزف الهضمي الحاد.

مع رشف محتويات المعدة يعتبر خطوة أولى معقولة. غياب الدم لا ينفي وجود النزف الهضمي العلوي لأن النزف من بصلة العفج قد لا يرجع إلى المعدة وبالتالي لا يظهر دم في السوائل المرتشفة من المعدة عبر الأنبوب الأنفي المعدي. بشكل عام، المرضى الذين لديهم نزف هضمي علوي حاد مع ضياع دموي واضح، فإن الخطوة الأولى في التقييم يجب أن تكون التنظير الهضمي العلوي. أما إذا كان النزف من مصدر سفلي فإنه يستطب إجراء تنظير سين ومستقيم أو تنظير كامل للكولونات. في حالات النزف الشديد من القسم الهضمي السفلي والذي يمنع ويعيق الرؤية الجيدة أثناء التنظير. فإنه يمكن اللجوء إلى إجراء تفريسة ومضانية باستخدام كريات الدم الحمراء الموسومة بالنظير المشع $^{99m}Tc$ . الكبريت الغرواني . أو $^{99m}Tc$ . بيرتيكينتات . وذلك لتحديد مكان النزف في حال كان معدل الفقد الدموي يتجاوز 0.5 مل/د، إن مكان النزف الذي يتم تحديده بالومضان قد لا يكون دقيقاً. ومع ذلك، فإنه يوجه نحو تصوير الشرايين الحشوية القريبة وبالتالي يقلل من المادة الظليلة المستخدمة. لا يوجد أي دور للدراسة بالباريوم في تقييم النزف الهضمي الحاد.

## النزف المعدي المعوي المزمن.

هذه الحالة قد تتظاهر على شكل يحدد نفسه، هجمات متكررة من التغوط الزفتي أو الدموي، عادة ليست إلى درجة تؤثر على التوازن الهيموديناميكي، كذلك قد لا يشكو المرضى من دلائل واضحة على ضياع الدم، بل يعانون فقط من فقر دم مستمر وفقدان دم خفي دائم.

التقييم لهذه الحالة يختلف عن ذلك المجرى في النزف الهضمي الحاد. بشكل واضح. الحاجة للاستقصاءات ليست فورية. علاوة على ذلك، فإن الأسباب المحتملة لحدوث النزف تختلف عن تلك الأسباب في النزف الحاد. المرضى هنا مجرى لهم تنظير هضمي علوي وسفلي عادة لمرة واحدة على الأقل، دون التعرف على مصدر النزف. لذلك فإن النزف قد يكون من منشأ علوي أو كولوني صعب التحديد أو أنه قد ينجم من الأمعاء الدقيقة. وتعتبر الأمعاء الدقيقة من الأماكن التي يصعب فحصها بسبب طولها وشكلها. عموماً يتم استقصاء الأمعاء الدقيقة في البدء بواسطة التصوير الشعاعي. حيث يمكن أن يعطى الباريوم للمريض عن طريق الفم ثم يتم متابعته شعاعياً لتحري كامل الأمعاء الدقيقة. ولتوسيع الأمعاء الدقيقة والحصول على تفاصيل أكثر لمخاطيتها. يتم إدخال أنبوب معوي خاص عبر الفم بحيث تصل ذروته إلى مستوى رباط ترايتز ويتم عبره حقن الباريوم بقوة والهواء. يمكن محاولة تنظير الأمعاء الدقيقة. وحديثاً ظهرت الكبسولات التنظيرية (الفصل 33). المرضى الذين لديهم ضياع دموي مستمر ولم يتم تحديد مصدر للنزف في السبيل العلوي أو الكولونات، وكانت موجودات التصوير الشعاعي الظليل للأمعاء الدقيقة ضمن الطبيعي، يستطب عند هؤلاء المرضى فحص الأمعاء الدقيقة أثناء فتح البطن وإجراء تنظير للأمعاء أثناء الجراحة. إضافة لذلك، التقييم بالتصوير الوعائي لكامل السبيل الهضمي قد يساعد في كشف مصدر الضياع الدموي المزمن.

# د- سوء الامتصاص

الوظيفة الأساسية للسبيل الهضمي هي هضم وامتصاص الغذيات الكبرى (الدهون، الكربوهيدرات، والبروتين)، الغذيات الصغرى الأساسية (الفيتامينات والمعادن الزهيدة)، الماء، والشوارد. الهضم يشمل كلاً من التحطيم الميكانيكي والخمائري للطعام. العمليات الميكانيكية تشمل المضغ، الخض بالمعدة، والمزج بالأمعاء. أما الحلمهة الخمائرية فهي تبدأ داخل اللمعة وتحتاج لمفرزات من المعدة، البنكرياس، والصفراء، وتنتهي عند الحافة الفرجونية للخلايا المعوية. النواتج النهائية للهضم تمتص عبر الخلايا الظهارية المعوية. ويعتبر التحكم بمعدل تحرر الطعام من المعدة، الترقي الطبيعي عبر الأمعاء، ومساحة السطح المعوي الكافية من العوامل الهامة الإضافية.

معظم مكونات الطعام يمكن امتصاصها عبر الأمعاء الدقيقة، ولكن بعضها يمتص فقط في أماكن معينة (مثل فيتامين B12 والكوليسترول يمتصان فقط في نهاية الدقاق). العديد من الجزيئات تقوم بدورة معوية كبدية حيث تتحرر للأمعاء ثم يعاد امتصاصها، وبخاصة الأملاح الصفراوية الضرورية لامتصاص الدهون. الوظيفة الامتصاصية الأساسية للكولونات هي امتصاص الماء والشوارد، إضافة لذلك هناك هضم إضافي في الكولونات للكربوهيدرات الموجودة في الألياف غير القابلة للهضم وذلك بواسطة فعالية الخمائر الجرثومية. هذا الفصل سيناقش الهضم الطبيعي للغذيات الكبرى ومقاربة المريض المصاب بسوء الهضم أو سوء الامتصاص.

## هضم وامتصاص الدهون

الدهن الموجود بالطعام يتكون بشكل أساسي من الشحوم الثلاثية (95٪) مع حموض دسمة طويلة السلسلة (16-18 ذرة كربون). في الدهون الحيوانية تكون الحموض الدسمة من النوع المشبع (مثل البالمتيك، الستيريك)، بينما الدهون النباتية تكون غنية بالحموض الدسمة غير المشبعة (مثل حمض الأولئيك واللينولئيك). الدهون غير ذوابة (كارهة للماء)، ويبدأ الهضم بالاستحلاب (أي يتم تشتيت القطيرات الدهنية في الوسط المائي داخل اللمعة). الأملاح الصفراوية والخمائر البنكرياسية ترتبط مع سطح هذه القطيرات بواسطة الكوليباز، مما يؤدي إلى تحرر الحموض الدسمة والشحوم الوحيدة. يتم نقلها على شكل مذيلات micelles مختلطة مع الأملاح الصفراوية، مما يسمح لهذه الجزيئات الكارهة للماء بالمرور عبر الطبقة المائية غير المتحركة التي تغطي ظهارية الحافة الفرجونية. ضمن الخلايا، يعاد تصنيع الحموض الدسمة إلى شحوم ثلاثية. إضافة إلى الكولسترول والشحوم الفوسفورية ثم يتم تعبئتها ضمن دقائق كيلوسية Chylomicron والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة بشدة VLDL ثم يتم تصديرها عبر الأقنية اللمفية. الأملاح الصفراوية تبقى ضمن اللمعة ويعاد استخدامها كمذيلات جديدة، ثم يعاد امتصاصها في النهاية في الدقاق الانتهائي بفعالية تصل إلى 95٪. معظم الدهون المتناولة يتم امتصاصها في الصائم إضافة إلى الفيتامينات الذوابة بالدهن (K,E,D,A). تشكل الدهون حوالي 40-45٪ من السعرات المتناولة في البلدان المتطورة، التوصيات الحديثة تقول أنها يجب أن تشكل 35٪ أو أقل من السعرات المتناولة وذلك للإقلال من خطورة حدوث الأمراض القلبية وبعض أنواع السرطانات.

## هضم وامتصاص الكربوهيدرات

الكربوهيدرات الموجودة بالطعام تتكون بشكل أساسي من النشا، بوليمر الغلوكوز، والسكريات الثنائية مثل السكروز واللاكتوز. ولكن فقط السكريات الأحادية هي التي يمكن امتصاصها. إن الأميلاز الموجود في اللعاب والعصارة البنكرياسية يحرر السكريات القليلة من النشا، بينما الحلمهة النهائية إلى الغلوكوز تتم في مستوى الحافة الفرجونية. أما السكريات الثنائية فيتم حلمهتها عند الحافة الفرجونية بواسطة خمائر السكراز واللاكتاز. الغلوكوز والجالاكتوز ينتقلان بشكل فعال بالارتباط مع الصوديوم، بينما الفروكتوز يمتص بواسطة الانتشار الميسر. إن حوالي نصف الطاقة المأخوذة من الطعام تشتق بشكل أساسي من الكربوهيدرات. الحمية السليمة تتطلب أن تكون نسبة السعرات المشتقة من الكربوهيدرات 55٪مع زيادة نسبة الألياف غير الذوابة (وهي غير قابلة للهضم بواسطة خمائر الثدييات، ولكن يمكن أن تتحطم بشكل متغير من شخص لأخر بواسطة الجراثيم الكولونية).

## هضم وامتصاص البروتينات

تعتبر بروتينات الحمية أكبر مصادر الحموض الأمينية والمصدر الوحيد للحموض الأمينية الأساسية. يبدأ الهضم في المعدة بواسطة الببسين المفرز من مخاطية المعدة، ولكن معظم الحلمهة تتم بواسطة الخمائر البنكرياسية في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة. البنكرياس يفرز كلاً من: البروتياز، التربسين، الإيلاستاز، الكيموتريبسين، والكربوكسي ببتيداز على شكل طلائع خمائرية غير فعالة. يفرز الكيناز المعوي من الحافة الفرجونية المعوية ويقوم بتحويل مولد التربسين إلى الشكل الفعال (التربسين). والتربسين بدوره يقوم بتحويل الطلائع الخمائرية الأخرى إلى أشكالها الفعالة. نواتج الهضم داخل اللمعة تتكون من الحموض الأمينية والببتيدات القصيرة، الحموض الأمينية، الببتيدات الثنائية، والببتيدات الثلاثية هي نواتج عمل خميرة الببتيداز عند الحافة الفرجونية، ثم يتم نقلها عبر الخلايا الظهارية. عملية نقل معظم الحموض الأمينية تعتمد على الصوديوم، وتتم في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة. احتياجات الحمية من آزوت الحموض الأمينية تتحقق بـ 15٪ تقريباً من السعرات البروتينية.

## آلية سوء الامتصاص

عبارة سوء الهضم تعني عيوب حلمهة الغذيات nutrients، بينما سوء الامتصاص يشير إلى تأذي الامتصاص عبر المخاطية. في الممارسة السريرية عبارة سوء الامتصاص تعني كل مظاهر تأذي هضم الغذيات. سوء الامتصاص قد يشمل كل الغذيات أو يكون انتقائياً لبعضها، ونتيجة لذلك فإن التظاهرات السريرية لسوء الامتصاص تكون مختلفة من حالة لأخرى.

إن عملية الامتصاص الكاملة تتكون من مرحلة لمعية وفيها يتم حلمهة وإذابة الغذيات، ومرحلة مخاطية يتم فيها عدة عمليات إضافية عند الحافة الفرجونية للأمعاء يليها النقل إلى داخل الخلايا الظهارية، وأخيراً مرحلة النقل وفيها تتحرك الغذيات من الخلايا الظهارية إلى الدوران الوريدي البابي أو اللمفاوي. تأذي أي من هذه المراحل يؤدي إلى سوء الامتصاص (الجدول 32-4).

### مرحلة اللمعة

معظم أجزاء الهضم تتم بواسطة الخمائر المتكلية، وخاصة الليباز، الكوليباز، والتربسين، بينما الخمائر الهاضمة المعدية ليس لها دور كبير. ولذلك فإن التهاب البنكرياس المزمن يمكن أن يؤدي إلى سوء امتصاص، خاصة للدهن والبروتين. عوز الأملاح الصفراوية يؤدي أيضاً إلى سوء امتصاص الدهون، وهذا العوز يمكن أن ينجم عن اضطرابات الكبد الركودية الصفراوية. (تأذي إفراز الصفراء). فرط النمو الجرثومي (يؤدي إلى عدم الارتباط مع الأملاح الصفراوية في اللمعة)، أو أمراض الدقاق أو استئصاله (حيث يحدث فقدان للدورة المعوية الكبدية الفعالة للأملاح الصفراوية). القسم الأكبر من الهضم يحدث في العفج والقسم القريب من الصائم.

### مرحلة المخاطية

الداء المخاطي أكثر شيوعاً كعامل مسبب لسوء الامتصاص. وهو قد يحدث بسبب داء منتشر في الأمعاء الدقيقة، مثل الذرب البطني أو داء كرون، أو بسبب نقص مساحة السطح (مثلما يحدث بعد عمليات استئصال الأمعاء الدقيقة التالية للاحتشاء المساريقي). عيوب انتقائية في الأمعاء الطبيعية قد تؤدي إلى أمراض نوعية مثل عوز اللاكتاز أو فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم abetalipoproteinemia

الجدول 32–4. الآليات الفيزيولوجية المرضية في سوء الامتصاص

| مرحلة اللمعة | مرحلة المخاطية | مرحلة النقل |
|---|---|---|
| **نقص توافر الغذيات**<br>. عوز العامل المساعد<br>(فقر الدم الوبيل، جراحة المعدة)<br>. استهلاك الغذيات<br>(فرط النمو الجرثومي) | • الضياع الشديد للمخاطية<br>(استئصال أو احتشاء)<br>• داء منتشر بالمخاطية<br>(الذرب البطني، داء كرون، التشعيع، الإنتان، الارتشاح، الأدوية، الكحول، الكولشيسين، النيومايسين، أملاح الحديد) | • حالات وعائية<br>(التهاب الأوعية، العصيدة)<br>• حالات لمفاوية<br>(التشعيع، الأورام العقدية، الارتشاحات، توسع الأوعية اللمفية، التكهف). |
| **تأذي ذوبان الدهون**<br>. نقص تصنيع الأملاح الصفراوية.<br>(أمراض الخلية الكبدية)<br>. اضطراب إفراز الأملاح الصفراوية<br>(الركودة الصفراوية المزمنة)<br>. تثبيط الأملاح الصفراوية<br>(فرط النمو الجرثومي)<br>. تأذي تحرر CKK (أمراض المخاطية)<br>. زيادة ضياع الأملاح الصفراوية (أمراض أو استئصال القسم النهائي من الدقاق) | • عيوب الحلمهة عند الحافة الفرجونية<br>(عوز اللاكتاز)<br>• عيوب النقل<br>(التقاط الفولات وفيتامين B12، البيلة السيستينية)<br>• أسباب متعلقة بالظهارية<br>(فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم) | |
| **عيوب حلمهة الغذيات**<br>. تثبيط الليباز (تناذر زولينجر أليسون)<br>. عوز خمائري (قصور أو سرطان بنكرياس)<br>. مزج غير مناسب أو سرعة مرور<br>(استئصال، مجازة، فرط نشاط درق) | | |

CK: الكوليسيستوكينين.

## مرحلة النقل

بعد الامتصاص، تترك الغذيات الخلايا عبر الأقنية اللمفية أو الوريدية وبالتالي، فإن سوء الامتصاص قد يحدث بعد انسداد الأوردة المساريقية، توسع الأوعية اللمفية، أو الانسداد اللمفي بسبب الخباثات أو الحدثيات الارتشاحية (مثل داء ويبل).

## الآليات المتعددة

الاضطرابات العابرة يمكن أن تؤذي عملية الامتصاص في عدة مراحل. على سبيل المثال، المرضى المجرى لهم قطع معدة تحت تام غالباً ما يحدث لديهم سوء امتصاص. حيث توجد عدة عيوب في كل المراحل: تأذي الخض المعدي، الإفراغ الباكر، وتأذي مزج (في الصائم) الطعام مع الصفراء والخمائر البنكرياسية. إن تأذي المزج يحدث نتيجة التغيرات التشريحية الحاصلة (مفاغرة معدية صائمية تتجاوز العفج)، ونقص إفراز الخمائر البنكرياسية (لأن إفراز الكولي سيستوكينين والسيكرتين يقل بسبب مرور محتويات المعدة مباشرة إلى الصائم دون المرور بالعفج)، أخيراً، الركودة قد تؤدي إلى فرط نمو جرثومي في العروة الواردة مع تغيرات في الأملاح الصفراوية المطلوبة من أجل امتصاص الدهون. من الأمثلة الأخرى على الآليات المتعددة، نذكر السكري، مع تأخر الإفراز المعدي، حركية غير طبيعية للأمعاء، فرط نمو جرثومي، وقصور في الإفراز الخارجي للبنكرياس.

## التظاهرات السريرية لسوء الامتصاص.

التظاهرات السريرية لسوء الامتصاص عادة ما تكون لا نوعية. قد يحدث بشكل باكر تغيرات في حركية الأمعاء ، عادة اسهالات ، مع نقص الوزن. لاحقاً تظهر أعراض وعلامات عوز الغذيات. ضمور العضلات والوذمة ينجمان عن عوز امتصاص البروتينات. فقر الدم الغذائي الناجم عن عوز الحديد والفيتامينات (B12 والفولات) يساهم في إحداث التعب. الميل للنزف، مثل الكدمات، قد يعزى لتطاول زمن البروثرومبين بسبب عوز فيتامين K. البراز الكتلي، الزيتي يعتبر علامة مميزة للاسهالات الدهنية التي تنجم عن سوء امتصاص الدهون. بينما الانتفاخ (تمدد البطن) والإسهالات البسيطة يحدثان نتيجة سوء امتصاص الكربوهيدرات. إن العلامات المترافقة مع سوء الامتصاص مذكورة بالجدول 32-5.

## الاختبارات السريرية لسوء الامتصاص.

تعتبر معايرة كل من الألبومين، الكاروتين، الكوليستيرول، الكالسيوم، وحمض الفوليك، وزمن البروثرومبين من اختبارات المسح المفيدة لتحري سوء الامتصاص. هذه الاختبارات مفيدة في تحديد شدة سوء

الجدول 32-5. العلامات المترافقة مع تناذرات سوء الامتصاص

| العلامات | الأسباب |
|---|---|
| **العلامات المعدية المعوية** | |
| . الكتلة | داء كرون، اللمفوما، السل، العقد. |
| . التوسع | انسداد الأمعاء، الغاز، الحبن، الكيسة الكاذبة (البنكرياسية)، اضطرابات الحركية. |
| . الاسهالات الدهنية | أمراض المخاطية، فرط النمو الجرثومي، قصور البنكرياس، تعاطي المخدرات، الالتهاب/الإنتان. |
| **العلامات الخارج هضمية** | |
| . الجلد | |
| غير نوعية | التصبغات، الترقق، فقدان المرونة، نقص الشحم تحت الجلد. |
| نوعية | النفاطات (التهاب الجلد الحلئي الشكل)، الحمامى العقدة (داء كرون)، الحبر (عوز فيتامين K)، الوذمة (نقص بروتينات الدم). |
| . الشعر | |
| الحاصة | الحساسية للغلوتن |
| فقدان الرقة | السغاب المعمم، قصور الدرق، الحساسية للغلوتن |
| . العين | |
| التهاب الملتحمة، التهاب الصلبة | داء كرون، تناذر بهجت. |
| الشحوب | فقر الدم الشديد. |
| . الفم | |
| قرحات قلاعية | داء كرون، الحساسية للغلوتن، تناذر بهجت. |
| التهاب اللسان | عوز فيتامين B12، الحديد، الفولات والنياسين. |
| تشقق الصوار الزاوي | عوز فيتامين B12، الحديد، الفولات وفيتامين B المركب. |
| نقص تنسج الأسنان (التوهد، الحثل) | الحساسية للغلوتن. |
| . اليد | |
| ظاهرة رينو | تصلب الجلد. |
| تبقرط الأصابع | داء كرون، اللمفوما. |
| تقعر الأظافر | عوز الحديد |
| الوبش (ابيضاض الأظافر) | السغاب inanition |
| . الهيكل والعضلات | |
| اعتلال مفصلي وحيد أو متعدد | داء كرون، الحساسية للغلوتن، داء ويبل، تناذر بهجت. |
| ألم ظهر (تلين عظام، ترقق عظام، التهاب عجزي حرقفي) | داء كرون، سوء التغذية، الحساسية للغلوتن. |
| ضعف عضلي (انخفاض بوتاسيوم، ماغنزيوم، فيتامين D، السغاب المعمم) | داء منتشر بالمخاطية، اللمفوما، فرط النمو الجرثومي. |
| . الجهاز العصبي | |
| اعتلال أعصاب محيطي (ضعف، مذل، تنميل) | عوز فيتامين B12. |
| دماغية (صرع، تكلسات داخل الدماغ، التهاب سحايا، أورام كاذبة، شلل أعصاب قحفية، الخرف) | داء ويبل، الحساسية للغلوتن، لمفوما منتشرة. |

الامتصاص. ولكنها غير نوعية من أجل التشخيص التفريقي. العديد من الاختبارات متوافرة حالياً لدراسة سوء الامتصاص. الاختبارات المفيدة منها من الناحية السريرية سيتم مناقشتها فيما يلي.

## تحليل دهن البراز

أسهل طريقة كيفية لتحري الدهن بالبراز هي الفحص تحت المجهر لقطرة من البراز ملونة بصبغة سودان. الحساسية محدودة. ولكن هذا الاختبار سريع وسهل. ويتماشى بشكل جيد مع الاختبارات الكمية في حال وجود كميات معتدلة إلى شديدة من الدهن في البراز. الاختبار الأكثر دقة هو القياسات الكمية للدهن بالبراز. يتم جمع البراز لمدة ثلاثة أيام متتالية، يكون خلالها المريض متبعاً لحمية تحوي 100غم من الدهن يومياً، ثم يتم تحليل العينة لمعرفة كمية الدهن. الإفراز الدهني الطبيعي يجب ألا يتجاوز 6غم/يوم. هذا الاختبار متعب وغير نوعي، ولكنه يعطي المقدار الدقيق لإفراز الدهن بالبراز بشرط أن يكون تناول الدهون قد تم بكمية مناسبة.

## اختبارات وظائف الإفراز الخارجي للبنكرياس

إن دراسات تنبيب العفج بواسطة أنبوب ثنائي اللمعة تحت المراقبة بالتنظير الشعاعي قد تكون أفضل مشعر عن وظيفة الإفراز الخارجي للبنكرياس. بعد تحريض البنكرياس، يتم رشف محتويات العفج، ثم يتم تحليلها لمعرفة مقادير البيكربونات والخمائر. هذا الاختبار باضع ويحتاج للوقت، ويستدعي خبرة كبيرة للحصول على نتائج دقيقة. ولا يزال يعد من الاختبارات التي تجرى في نطاق الأبحاث أكثر من كونه اختبار سريري مفيد. معايرة الخمائر البنكرياسية في الدم (التريبسينوجين) أو في البراز (الكيموتريبسين أو الايلاستاز) تعتبر وسيلة سهلة وتقدم دلائل مخبرية مساعدة في تشخيص التهاب

البنكرياس المتوسط إلى الشديد. إن التكلسات البنكرياسية التي تشاهد في صورة البطن أو الطبقي المحوري تشير إلى وجود التهاب بنكرياس مزمن. التشريح غير الطبيعي للقناة البنكرياسية يمكن إظهاره بواسطة التصوير بالطريق الراجع عبر التنظير للطرق الصفراوية والقناة البنكرياسية ERCP، ولكن هذا الاختبار باضع وله تأثيرات جانبية هامة. التصوير بالرنين المغناطيسي للطرق الصفراوية والقناة البنكرياسية أقل حساسية، ولكنها وسيلة غير باضعة، وبالتالي قللت من اللجوء لـ ERCP للأغراض التشخيصية، وبقي الـ ERCP للأغراض العلاجية.

## خزعة الأمعاء الدقيقة

الخزعات المأخوذة من مخاطية الأمعاء الدقيقة عبر الفم تعتبر الوسيلة التشخيصية الأساسية للأمراض التي تصيب الطور الخلوي من الامتصاص. في بعض الأمراض تكون الخصائص النسيجية مشخصة، بينما في البقية تكون الموجودات تقترح بشدة التشخيص (الجدول 32-6) الخزعات المأخوذة بواسطة التنظير من العفج حلت بشكل واسع محل الطرق القديمة المتعبة التي كانت تعتمد على أخذ عينات من الصائم بواسطة أنابيب الخزعات بالرشف. لابد من أخذ عدة خزعات من نهاية العفج لزيادة الدقة التشخيصية.

## اختبار D-Xylose

الدي كسيلوز هو 5- كربون سكر أحادي ينتقل عبر مخاطية الأمعاء بشكل كبير بواسطة الانتشار المنفعل. في هذا الاختبار يتناول المريض 25 غم من الدي كسيلوز، ثم يتم جمع البول لمدة 5 ساعات. الأشخاص الطبيعيون يفرزون أكثر من 4.5 غم من الدي كسيلوز خلال 5 ساعات (أو ≥20٪ من الكمية المعطاة). هذا الاختبار يعكس وظيفة النقل المعوي ومساحة السطح. وهو يفيد كمؤشر عن الامتصاص بالمخاطية. النتائج

الجدول 32-6 الفائدة من عينات الخزعة المأخوذة من الأمعاء الدقيقة في حالات سوء الامتصاص

| |
|---|
| **غالباً مشخصة** |
| داء ويبل |
| الداء النشواني |
| التهاب الأمعاء بالحمضات |
| توسع الأوعية اللمفاوية |
| لمفوما معوية بدئية |
| داء الجيارديات |
| فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم |
| فقد غاما غلوبيولين الدم |
| كثرة الخلايا البدينة |
| **غير طبيعية ولكن غير مشخصة** |
| الذرب البطني |
| التصلب الجهازي |
| التهاب الأمعاء الشعاعي |
| تناذر فرط النمو الجرثومي |
| الذرب الاستوائي |
| داء كرون |

المنخفضة غير الطبيعية (الإيجابية الكاذبة) قد تنشأ عن وجود تأذي بالوظيفة الإفرازية للكلية، الوذمة المحيطية الشديدة، أو الحبن. النتائج غير الطبيعية يمكن أن تشاهد أيضاً في حال وجود فرط نمو جرثومي، ولكن سوء الامتصاص الكاذب هذا قد يمكن إصلاحه بعد المعالجة بالصادات.

## الدراسات الشعاعية

إن دراسة الأمعاء الدقيقة بواسطة التصوير الشعاعي باستخدام الباريوم في حالات سوء الامتصاص غالباً ما تكون غير نوعية. مع ذلك، في بعض الأحيان يمكن مشاهدة بعض التغيرات التشريحية في حالات الرتوج الصائمية، اللمفوما، داء كرون، التضيقات والنواسير المعوية. أيضاً قد يشاهد توسع في العرى المعوية وترقق في الجدران مما يقترح الذرب البطني.

## اختبار شيلينغ

امتصاص فيتامين B12 يحتاج لعدة خطوات. في البداية يرتبط الفيتامين المتناول مع بروتين العامل R اللعابي. الخلايا الجدارية المعدية تفرز العامل الداخلي والذي يمتزج مع الطعام المتناول. في العفج، التربسين البنكرياسي يحلمه البروتين R، مما يؤدي لتحرر الفيتامين، ثم يرتبط مع العامل الداخلي. هذا المعقد الناجم عن الارتباط ما بين الفيتامين والعامل الداخلي يمتص بواسطة مستقبلات نوعية توجد على الخلايا المعوية في القسم النهائي من الدقاق. لذلك، فإن سوء امتصاص فيتامين B12 يمكن أن يحدث بسبب نقص العامل الداخلي (فقر الدم الوبيل، استئصال المعدة)، قصور البنكرياس، فرط النمو الجرثومي، أو استئصال القسم الانتهائي من الدقاق أو إصاباته بالالتهاب. اختبار شيلينغ يساعد في تحديد مقدار امتصاص فيتامين B12 وذلك باستخدام فيتامين B12 الموسوم شعاعياً كمؤشر. يجب تمديد هذا الاختبار إلى عدة مراحل لتكبير طيفه التشخيصي. في المرحلة الأولى، يتم حقن 100 ميكروغرام من فيتامين B12 غير الموسوم لإشباع المخازن الكبدية، ثم يتناول المريض 0.5 ميكروغرام من فيتامين B12 الموسوم، ثم يجمع البول لقياس الفعالية الشعاعية: نقص الفعالية الشعاعية في البول يقترح وجود سوء امتصاص لفيتامين B12 ولكن دون تشخيص نوعي. في المرحلة الثانية، يعاد الاختبار مع إضافة العامل الداخلي عن طريق الفم، في حال أصبحت الفعالية الشعاعية ضمن الحدود الطبيعية يتم وضع تشخيص فقر الدم الوبيل. أما في حال استمرار سوء الامتصاص يعطى المريض شوط قصير من المعالجة بالصادات الحيوية، ثم يعاد الاختبار (المرحلة الثالثة) في حال تحسن الحالة يتم تشخيص فرط النمو الجرثومي. أما في حال بقاء سوء الامتصاص تعطى الخمائر البنكرياسية (المرحلة الرابعة) ويعاد الاختبار، في حال تحسن سوء الامتصاص يوضع تشخيص قصور البنكرياس. أما في حال عدم تحسن سوء الامتصاص فإنه يوضع بالنهاية تشخيص داء بالدقاق أو غياب بروتين الترانس كوبولامين والذي يمكن تحديده بواسطة وسائل تشخيصية أخرى. وهكذا فإن هذا الاختبار الطويل يعطي مثال عن كيفية الوصول للتشخيص. في الممارسة السريرية يعطى المريض فيتامين B12 وريدياً ريثما يتم تحديد الآلية المرضية لسوء امتصاص فيتامين B12.

## اختبارات التنفس

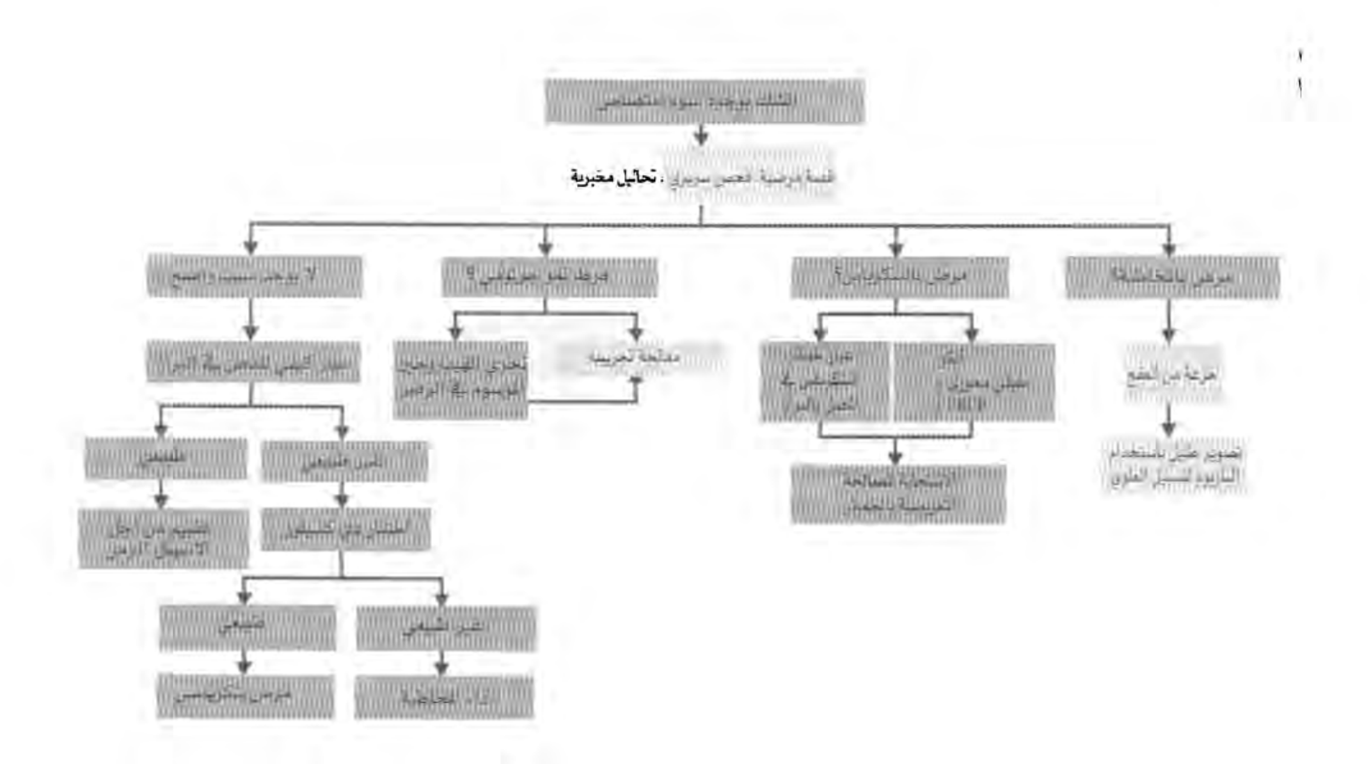
هذه الاختبارات تعتمد على التدرك الجرثومي لمحتويات اللمعة، هذا التدرك يؤدي إلى تحرر الغازات الاستقلابية، (مثل الهيدروجين،

الميثان، $CO_2$) والتي يمكن قياسها في الهواء المزفور. في حالات عوز السكريات الثنائية، يعطى عن طريق الفم سكريد ثنائي نوعي (مثل اللاكتوز) ولكنه لا يمتص في الأمعاء الدقيقة فيصل إلى الكولونات حيث يقوم التخمير الجرثومي بتحرير المستقلبات. ويعتبر الهيدروجين هو المشعر الذي يتم قياسه في هواء الزفير. في حال وجود فرط نمو جرثومي في الأمعاء الدقيقة فإن الغلوكوز المتناول يتخمر في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة (بدلاً من أن يمتص) مؤدياً إلى زيادة الهيدروجين في الهواء المزفور. وفي هذه الحالة فإن زمن ظهور الهيدروجين في هواء الزفير يساعد في التشخيص. إن قياس $CO_2$ الموسوم شعاعياً (اختبار يجرى باستخدام غذيات موسومة بـ $C^{14}$) في هواء الزفير، يستخدم لتحديد سوء الامتصاص للدهون أو الحموض الصفراوية ولقياس فرط النمو الجرثومي ($C^{14}$-Xylose). هذه الاختبارات الشعاعية متعبة، وفائدتها في الممارسة السريرية محدودة.

## مقاربة المريض الذي يشك بإصابته بسوء الامتصاص

عدد كبير من الاختبارات التشخيصية متوافر حالياً من أجل مقاربة حالات سوء الامتصاص، وهذا يستدعي اتباع مخطط عقلاني (الشكل 32-3). أكثر الاختبارات دقة لتحري سوء امتصاص الدهون لا يزال تحليل دهن البراز المجموع لـ 72 ساعة مع أن هذا الاختبار صعب إجراؤه في الممارسة السريرية. اختبار المسح البديل للبراز الدهني يتم بالتحديد الكيفي للدهن بالبراز بواسطة الفحص المجهري لقطرة برازية ملونة بصبغة سودان، وعيار الكاروتين بالمصل. إذا كان محتوى البراز من الدهون طبيعياً، فإن المريض قد لا يزال لديه تأذي انتقائي في امتصاص كربوهيدرات نوعية. هذه الحالة السابقة يجب الشك بها في حال كون الأعراض الأولية، مغص، إرياح، وإسهال. أكثر الأمثلة شيوعاً عن سوء امتصاص الكربوهيدرات هو عدم تحمل اللاكتوز، ولكن قياس الهيدروجين في هواء الزفير أكثر نوعية وحساسية. بشكل عام، الفجوة التناضحية في ماء البراز تقترح سبباً يتعلق بالحمية (بدلاً من الإفراز) لحدوث الإسهال المتعلق بالكربوهيدرات أو الحموض الدسمة قصيرة السلسلة ضمن اللمعة. الفجوة التناضحية يتم حسابها بواسطة المعادلة التالية: **تناضحية المصل -2 (صوديوم البراز + بوتاسيوم البراز).** الفجوة التناضحية لا يتم حسابها بواسطة القياس المباشر لتناضحية البراز لأنها تزداد مع مرور الوقت أثناء بقاءها في الحاوية. إضافة لذلك فإن تناضحية اللمعة تساوي تناضحية المصل لأن الكولون لا يستطيع إنشاء مدروج يعاكس تراكيز المواد الذوابة بالمصل.

عند إظهار وجود سوء امتصاص للدهون (>6غم/يوم أو زيادة كيفية للدهون بالبراز مع نقص كاروتين المصل) يجب إجراء اختبار امتصاص وإفراز الدي كسيلوز كخطوة لاحقة. إن اختبار الدي كسيلوز الطبيعي يجعل تشخيص الداء المنتشر في المخاطية غير مرجح ويوجه نحو سوء الهضم، وخاصة عوز الأملاح الصفراوية أو الخمائر البنكرياسية. المفاتيح الموجهة نحو التهاب البنكرياس المزمن تتضمن قصة تعاطي مفرط للكحول، أو هجمات سابقة من التهاب البنكرياس الحاد. الأسباب غير المعتادة لسوء الامتصاص البنكرياسي المنشأ مثل التليف الكيسي، الحصيات الناعمة، أو السمية الدوائية. تستدعي إجراء اختبارات نوعية وقصة مفصلة. أثناء دراسة سوء الهضم فإن عيار الخمائر بالمصل وتصوير البطن (صورة بسيطة، أو الأكثر




**الشكل 32-3.** مقاربة المريض الذي يشك بوجود سوء امتصاص لديه.

حساسية صورة طبقي محوري للبطن) يمكن إجراؤها بعد ذلك بهدف التعرف على السبب البنكرياسي. إذا كان الإفراز البولي للدي كسيلوز غير طبيعي، فإن اختبار قياس الهيدروجين في هواء الزفير قد يجرى لتشخيص فرط النمو الجرثومي مع استخدام الغلوكوز من أجل تحميل الكربوهيدرات. في حال عدم وجود فرط نمو جرثومي، لابد من إجراء خزعة من المخاطية (أنظر الجدول 32-6). الدراسة الشعاعية للأمعاء الدقيقة باستخدام الباريوم قد تكون مفيدة في بعض الحالات.

معظم حالات سوء الامتصاص يمكن تشخيصها بواسطة التسلسل المنطقي للاختبارات المذكورة أعلاه. في حال بقاء السبب غير محدد لا بد من وضع الطفيليات بالحسبان، مثل إنتان الأمعاء الدقيقة بالجيارديا لامبليا أو وجود دودة أسكاريس ضمن القناة البنكرياسية (أكثر شيوعاً في الدول النامية). هذا يتطلب فحص دقيق للبراز للبحث عن البيوض والطفيليات، أو دراسة المستضدات البرازية. في بعض الحالات التجارب العلاجية للحالات القابلة للعلاج يجب البدء بها، مثل الحمية الخالية من الغلوتن في الداء الزلاقي، إعاضة الخمائر البنكرياسية في حالات قصور وظيفة الإفراز الخارجي للبنكرياس، الميترونيدازول في حال الإنتان بالجيارديا لامبليا أو الصادات الحيوية واسعة الطيف في حال الشك بوجود فرط نمو جرثومي.

المعالجة النوعية لسوء الامتصاص تعتمد على التعرف على السبب المستبطن. التغذية الوريدية قد يكون لها دور في تحقيق حالة تغذوية مقبولة. خيارات المعالجة تم مناقشتها وذكرها في الأقسام الخاصة بكل داء.

## الاضطرابات المرافقة.

يمكن أن ينجم سوء الامتصاص عن عدد كبير من الاضطرابات، بعضها تم ذكره في الجدول 32-4. اثنان من هذه الاضطرابات وهما الذرب البطني وفرط النمو الجرثومي تم مناقشتهما في هذا القسم لتوضيح الفيزيولوجية المرضية الخاصة بهما.

### الذرب البطني (الذرب غير الاستوائي، أو الاعتلال المعوي الحساس للغلوتن).

الداء الزلاقي يتصف بوجود أذية في مخاطية الأمعاء الدقيقة ناجمة عن تخريب مناعي من الغلوتن عند الأشخاص المؤهبين وراثياً لهذه الحالة. انتشار الداء عند أقارب المريض يصل إلى 10٪ تقريباً. هناك ترافق قوي ما بين الذرب البطني ومستضد الكريات البيضاء البشرية HLA الرتبة الجزيئية II، وخاصة HLA-DQ2 وHLA-DQ8. هذا الداء يحدث نتيجة التعرض للبروتينات المخزونة في الحبوب النباتية مثل القمح (الذي يحوي الغليادين)، الشعير والشيلم ومنتجاتها. الشوفان أيضاً متهم ليس لأنه يحوي الغليادين ولكن بسبب تلوثه بالقمح أثناء النقل والتعبئة. التعرض يحرض استجابة مناعية خلوية تؤدي إلى تخرب المخاطية، خاصة في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة. نتائج الدراسات تقترح أن الخمائر، الترانس غلوتاميناز النسيجي، قد تكون المستضد الذاتي للذرب البطني.

**التظاهرات السريرية** يمكن أن يتظاهر هذا الداء بمجموعة من الأعراض والعلامات الكلاسيكية لتناذر سوء الامتصاص. ليس من غير الشائع أن يكون غير وصفي، مع أعراض هضمية غير نوعية مثل النفخة، الإسهال المزمن (مع أو بدون البراز الدهني)، الإرياح، عدم تحمل اللاكتوز، أو عوز الغذيات الصغيرة المفرد، مثل فقر الدم بعوز الحديد. الشكاوى خارج هضمية مثل الاكتئاب، الضعف، التعب، آلام المفاصل، ترقق العظام، أو تلين العظام، قد تكون هي الأعراض المسيطرة. عدد من الأمراض مثل التهاب الجلد الحلئي الشكل، الداء السكري النمط I، أمراض الدرق المناعية الذاتية، والعوز الانتقائي للغلوبيولين المناعي A (IgA) يمكن أن تترافق مع الذرب البطني.

**التشخيص.** على الرغم من أن هذا الداء يوضع بالحسبان عند كل مريض مصاب بتناذر بسوء الامتصاص، كذلك يجب أن يوضع بالتشخيص التفريقي عند كل مريض لديه تظاهرات غير وصفية. الخزعة من الأمعاء الدقيقة هي أكثر الاختبارات قيمة من أجل وضع التشخيص للذرب البطني. هناك طيف واسع من التغيرات التشريحية المرضية يتراوح ما بين زغابات طبيعية مع ارتشاح المخاطية بالخلايا اللمفاوية والبلازمية (الآفة الارتشاحية) إلى التثلم القسمي أو تسطح كامل الزغابات. على الرغم من أن الموجودات غير الطبيعية في خزعة الأمعاء تكون غير نوعية، فإنها تقترح بشدة التشخيص، خاصة أن الحالات الأخرى التي تقلد هذا الداء (مثل داء كرون، الغاسترونيما، اللمفوما، الذرب الاستوائي، العوز المناعي) يمكن تفريقها عنه سريرياً. الاستجابة السريرية للحمية الخالية من الغلوتن تضع التشخيص، وتلغي الحاجة عند الكهول لإثبات الشفاء عن طريق إعادة الخزعات. اختبارات الدم المصلية (مضاد الغليادين، مضاد endomysial، أضداد reticulin) تساعد في إجراء المسح للمرضى ذوي الأعراض اللانموذجية أو الأقارب اللاعرضيين للمرضى بالذرب البطني.

**المعالجة:** الحمية الصارمة، مدى الحياة، الخالية من الغلوتن هي العلاج الوحيد للذرب البطني. لابد من دعم المريض ببعض المواد المغذية النوعية للوقاية من حدوث العوز، خاصة الحديد، الفيتامينات، والكالسيوم. الاستجابة السريرية قد تشاهد خلال عدة أسابيع. يجب مراقبة المرضى باستمرار للتأكد من الاستجابة الكافية والالتزام بالحمية. الإنذار على المدى الطويل ممتاز عند المرضى الملتزمين بالحمية، على الرغم من احتمال وجود ارتفاع طفيف بمعدل حدوث الخباثات، خاصة اللمفوما.

### تناذر فرط النمو الجرثومي.

القسم القريب من الأمعاء الدقيقة يحوي في الحالة الطبيعية فقط أعداد قليلة من الجراثيم، أقل من $10^4$ عضية في كل ملم سوائل، مع عدم وجود العصوانيات اللاهوائية ووجود أعداد قليلة جداً من الكولونيات. إن فرط نمو الجراثيم في لمعة الأمعاء الدقيقة يمكن أن يؤدي إلى إسهالات وسوء امتصاص بواسطة عدة آليات: (1) فك الارتباط مع الأملاح الصفراوية، مما يؤدي لاضطراب تشكل المذيلات miccllc وتأذي التقاط الدهون. (2) أذيات بقعية للخلايا المعوية (الخلايا الظهارية للأمعاء الدقيقة). (3) التنافس المباشر على استخدام الغذيات (مثال استهلاك فيتامين B12 من قبل الجراثيم سلبية الغرام أو دودة العوساء العريضة). (4) تحريض إفراز الماء والشوارد بواسطة نواتج الاستقلاب الجرثومي، مثل الحموض الصفراوية المهدركسلة والحموض العضوية قصيرة السلسلة (الطيارة).

**الحالات المترافقة مع فرط النمو الجرثومي.** أهم العوامل المسؤولة عن الندرة النسبية للفلورا في القسم العلوي من الجهاز الهضمي هي (1) الحموضة المعدية. (2) الوظيفة الحركية (الحركات التمعجية). (3) الغلوبيولينات المناعية المعوية (IgA). وبالتالي فإن أي حالات تؤذي هذه الوظائف تؤدي إلى فرط النمو الجرثومي. تأذي حركية الأمعاء يمكن أن ينجم عن الاضطرابات الحركية (مثل تصلب الجلد، الداء النشواني، أو الداء السكري)، أو التبدلات التشريحية (مثل العروة العمياء المصنعة جراحياً، الانسداد، رتوج الصائم)، اللاكلوريدية (تنجم عن التهاب المعدة الضموري، المعالجات الجراحية للداء القرحي، أو النهي الدوائي لإفراز حمض كلور الماء)، قصور البنكرياس، وتناذرات نقص المناعة (مثل نقص الغاما غلوبيولين بالدم) كل هذه الحالات تترافق مع فرط النمو الجرثومي، ولكن من غير الشائع أن تؤدي سريرياً إلى براز دهني.

**التشخيص.** يعتبر الزرع المباشر لمحتويات الصائم التي تم رشفها أكثر الاختبارات التشخيصية حسماً، ولكنه اختبار باضع، غير مريح، ومكلف من الناحية المادية. يعتبر اختبار التنفس $^{14}$C Xylose اختباراً دقيقاً وحساساً، وعلى الرغم من أن اختبار هيدروجين التنفس بعد الإعطاء الفموي للغلوكوز أسهل، ولكنه ليس بحساسية ونوعية الاختبار الأول. يعتبر العلاج التجريبي باستخدام الصادات بديلاً مقبولاً كاختبار تشخيصي.

**المعالجة.** المعالجة النوعية عندما تكون مناسبة مثل الجراحة في حال وجود انسداد أمعاء، يجب أن تجرى. بشكل شائع، يعالج المرضى بالصادات الحيوية، ويبدو أن أكثرها فعالية هي التي تقضي على اللاهوائيات والهوائيات. يعتبر التراسيكلين، التريميثوبريم، سلفاميثاكسازول، أو الميترونيدازول بالمشاركة مع السيفالوسبورينات عوامل مناسبة. شوط واحد من المعالجة لمدة 7-10 أيام قد يكون شافياً لعدة أشهر. عند المرضى الآخرين، المعالجة المتقطعة (أسبوع كل 4 أسابيع) أو حتى المعالجة الممتدة لفترة مستمرة قد تكون التدبير الأكثر فعالية.

# د- الإسهال.

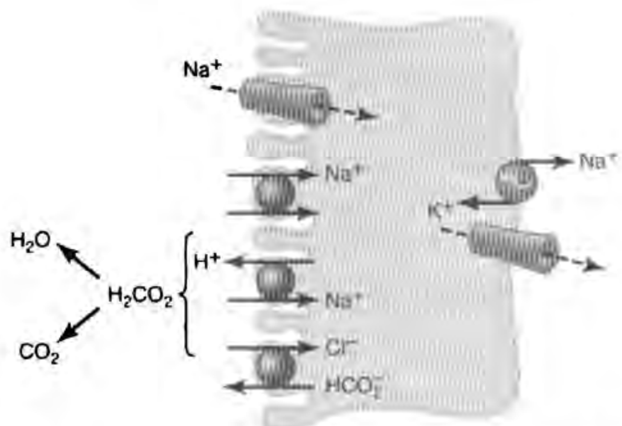
## التعريف.

يعتبر الإسهال عرض وعلامة في نفس الوقت. كعرض، تتم الشكوى غالباً من نقص في كثافة البراز مع زيادة في حجمه، وعادة ما يستخدم المريض هذه الكلمة للتعبير عن التكرار، الإلحاح، والسلسل البرازي. أما كعلامة فيعرف الإسهال بأنه تجاوز وزن البراز (أي محتواه من الماء) أكثر من 200 غم/يوم. هذا القسم سيناقش فيزيولوجية النقل للماء والمواد الذوابة، والفيزيولوجية المرضية والتدبير لأمراض الإسهال.

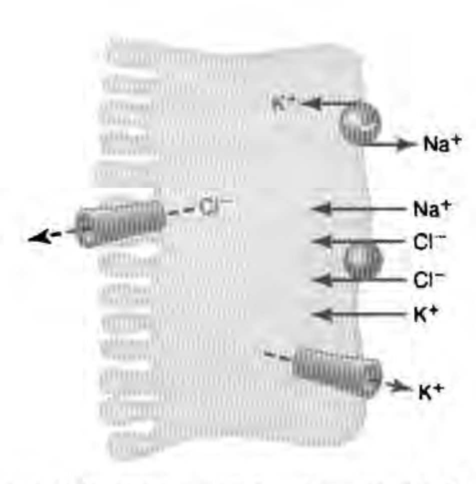
## الفيزيولوجية الطبيعية.

يدخل يومياً حوالي 9 لتر من السوائل إلى الأمعاء الدقيقة: 1-2 لتر تأتي من الحمية المتناولة، بينما البقية تمثل المفرزات اللعابية، المعدية، البنكرياسية، الصفراوية، والمعوية. تمتص الأمعاء الدقيقة معظم هذه السوائل. لذلك يمر فقط 1-1.5 لتر من السوائل إلى الكولونات. في الكولونات يحدث امتصاص إضافي للماء والسوائل وبالتالي فإن الناتج اليومي النهائي من السوائل عن طريق البراز يتراوح ما بين 100-200 مل/يوم. تبطن الأمعاء الدقيقة والكولونات بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا الظهارية المتخصصة. ومع ذلك، فإن كل هذه الخلايا الظهارية تمتلك: (1) القطبية، أي كل منها له سطحين قمي Apical (يواجه اللمعة) والثاني يدعى basolateral (يواجه الدم). (2) وجود ارتباطات قوية ما بين الخلايا تصل ما بين أقطابها القمية. (3) مضخة الصوديوم على القطب basolateral ($Na^+$, $K^+$-ATP asc) والتي تحافظ على المدروج الكيماوي الشاردي. خلال العرى المعوية الدقيقة والغليظة المختلفة، فإن الخلايا الظهارية تتواسط طيف من عمليات النقل المختلفة، ولكنها تتشارك في الحقيقة القائلة أن الشوارد تنتقل بواسطة عمليات فعالة محتاجة للطاقة، بينما الماء ينتقل بطريقة منفعلة حسب المدروج التناضحي. حركة الشوارد عبر الظهارية يمكن أن تكون إما منفعلة من خلال المدروج الكيماوي الشاردي واختلاف التركيز، أو تكون فاعلة ضد هذا المدروج وتستدعي استهلاك الطاقة. النقل الشاردي الفعال يحدث دائماً عبر الخلايا، أي من خلالها. وبسبب شحنتها، فإن الشوارد لا تخترق بسهولة الطبقة المزدوجة الشحمية وتنتقل عبر الغشاء البلازمي بطريقة منتظمة عبر بروتينات متخصصة تعرف بالمضخات، الحوامل، والقنوات.

المضخات هي نواقل تحتاج للطاقة (ATP) قادرة على تحريك الشوارد والمواد الذوابة ضد المدروج الكيماوي الشاردي. أكثر




**الشكل 32–4.** نواقل الصوديوم القمية. الصوديوم يحرك مدروجه الكيماوي الكهربائي عبر الغشاء القمي للخلايا الظهارية. مسارات التقاط الصوديوم القمية تتضمن: (1) قنوات بروتينية نوعية للصوديوم يمكن أن تنغلق بواسطة الأميلورايد. (2) حوامل تربط حركة الصوديوم مع حركة الغذيات مثل الغلوكوز. (3) حوامل مضادة للفتحة Antiport تتواسط الدخول الكهربائي المتعادل للصوديوم بالتبادل مع شوارد الهيدروجين داخل الخلية (أي الحمض) أما مسار الخروج الشائع عبر الغشاء Basolateral فهو مضخة الصوديوم.




**الشكل 32–5.** إفراز الكلور. خطوات الدخول عبر Basolateral وخطوات الخروج عبر Apical متعمة لإفراز الكلور. الحوامل تربط حركة الصوديوم، البوتاسيوم، والكلور برياضيات كيميائية بنسبة 1 : 1 : 2 وتسمح للكلور بالتراكم في الخلية فوق توازنها الشاردي الكيماوي. الكلور يخرج من الخلية عبر الغشاء القمي بواسطة قنوات الكلور. الصوديوم والبوتاسيوم اللذان دخلا مع الكلور إلى الخلية يخرجان عبر مضخة الصوديوم وقنوات البوتاسيوم في الغشاء basolateral.

المضخات أهمية في ظهارية الأمعاء هي مضخة $Na^{-}$، $K^{-}$-ATP asc، وهي تقوم بإزالة الصوديوم من داخل الخلايا عبر الغشاء basolateral ضد المدروج الشاردي الكيماوي. مع كل دورة للمضخة، 3 شوارد من الصوديوم تخرج من الخلية بينما شاردتين من البوتاسيوم تدخل إلى الخلية مؤدية إلى سلبية كهربائية فقيرة بالصوديوم داخل الخلية مما ينشط من عملية الامتصاص عبر الظهارية للصوديوم والماء (الشكل 42–4).

إفراز السوائل عبر المعي يعتمد على إفراز الكلور الكهربي المنشأ. الإفراز الفعال للكلور يتواسط بشكل أساسي بواسطة الخلايا ضمن الخبيئات cryps والتي تمتلك مسارات تسمح بالالتقاط عبر الغشاء Basolaterals والخروج عبر الغشاء Apical لشوارد الكلور. بشكل نموذجي، آلية التقاط الكلور عبر basolateral ترتبط مع مدروج الصوديوم، وهكذا تحافظ على تركيز الكلور داخل الخلية فوق التوازن الشاردي الكيماوي. نتيجة لذلك زيادة نفوذية الكلور عبر الغشاء القمي التالية لتنشيط قنوات البروتين القمية Apical الخاصة بالكلور تؤدي إلى خروج الكلور من الخلايا إلى اللمعة، وبالتالي يحدث إفراز للكلور والماء. إحدى قنوات الكلور على الخصوص، تم التعرف عليها كناتج للمورثة المعيبة في داء التليف الكيسي، وتعرف باسم المنظم عبر الغشاء للتليف الكيسي (CF TR) وهي تتفعل بارتفاع AMP الحلقي (cAMP) داخل الخلايا بالإضافة إلى وسائط أخرى عديدة متورطة في الإسهال الإفرازي. إن عملية الإفراز الفعال للكلور موضحة في الشكل 32–4.

وعلى الرغم من أن الأمعاء الدقيقة والكولونات تتشارك بآليات عديدة أساسية تتعلق بنقل الشوارد، فإنه توجد فوارق. ونتيجة لذلك، فإن سوائل الأمعاء الدقيقة التي تدخل إلى الكولونات لها تراكيز شاردية مشابهة لمصل الدم، بينما سوائل البراز تحوي تراكيز بوتاسيوم ضعف تراكيز الصوديوم.

## الفيزيولوجية المرضية

عدة آليات يمكن أن تسبب الإسهال، وهي مذكورة في الجدول 32–7. مع ذلك، معظم حالات الإسهال تنجم إما عن الامتصاص غير الكافي للشوارد، المواد الذوابة، والماء، أو بواسطة زيادة الإفراز للالكتروليتات الناجم عن تراكم الماء في اللمعة.

### الإسهال الإفرازي

هذا النوع من الإسهال ينجم عن النقل غير الطبيعي للشوارد عبر ظهارية الأمعاء، والذي يؤدي إلى تناقص الامتصاص، زيادة الإفراز أو كلاهما. الإسهالات الإفرازية تنجم بشكل نموذجي عن وسائط عصبية خلطية و/أو ذيفانات جرثومية تؤثر على المستويات داخل الخلايا لكل من cAMP، cGMP، و/أو الكالسيوم. ارتفاع مستوى هذه الرسل الثانية ضمن الخلايا يؤدي بدوره إلى تثبيط وصفي لامتصاص كلور الصوديوم المتعادل الكهربية ويحرض إفراز الكلور، النتيجة النهائية هي تراكم الماء ضمن لمة المعي. من الأمثلة التقليدية عن الإسهالات الإفرازية هي الهيضة (الكوليرا). الذيفان الناجم عن الجراثيم يرتبط مع المستقبلات الغشائية للخلايا المعوية وينشط بشكل غير عكوس البروتين الرابط للغوانين نيوكليوتيد (البروتين G) والذي يؤدي إلى تعزيز إنتاج cAMP. إن زيادة cAMP داخل الخلايا تؤدي إلى (1) تثبيط الامتصاص المتعادل الكهربي لكلور الصوديوم (تتواسط بالتبادل ما بين ارتباط $K^{-}$، $Na^{-}$ و $CL^{-}$-$HCO_3^{-}$) (2) تنشيط متزامن لإفراز الكلور عن طريق تفعيل قنوات الكلور القمية. هذه الأحداث تؤدي إلى إسهال شديد، فقدان الحجم داخل الخلوي، وغياب سوائل الانعاش، ووهط دوراني محتمل الحدوث. نقطة العلام في الإسهالات الإفرازية ذيفانية المنشأ والمتواسطة

الجدول 32–7 تصنيف الإسهال.

| النوع | الآلية | أمثلة | الصفات والخصائص |
|---|---|---|---|
| الإفرازي | زيادة الإفراز و/أو نقص امتصاص +Na و-Cl | الكوليرا<br>الورم المفرز للببتيد المعوي الفعال وعائياً<br>اعتلال الأمعاء بالأملاح الصفراوية<br>الحموض الدسمة المسببة للإسهال | حجم كبير، إسهال مائي<br>لا يوجد غاز أو قيح<br>لا يوجد فجوة ذوائب<br>استجابة بسيطة أو لا استجابة للصيام |
| التناضحي | جزيئات غير ممتصة في لمعة المعي | عدم تحمل اللاكتوز (عوز خميرة اللاكتاز)<br>سوء الامتصاص المعمم (خاصة الكربوهيدرات)<br>الملينات الحاوية على الماغنزيوم | إسهال مائي، لا يوجد دم أو قيح يتحسن مع الصيام<br>البراز قد يحوي كريات دهنية أو ألياف لحمية أو قد يوجد زيادة في فجوة الذوائب |
| الالتهابي | تخرب المخاطية<br>تأذي الامتصاص<br>خروج الدم والقيح | التهاب الكولون القرحي<br>داء الشيغيلات<br>الزحار الأميبي | تغوط متكرر قليل الكمية مع الدم والقيح<br>ارتفاع حرارة |
| نقص السطح الامتصاصي | تأذي إعادة الامتصاص للشوارد و/او الغذيات | استئصال الأمعاء<br>النواسير المعوية | متغيرة |
| اضطرابات الحركية | زيادة الحركية مع نقص زمن امتصاص الشوارد و/أو الغذيات | فرط نشاط الدرق<br>تناذر الأمعاء الهيوجة | متغيرة<br>سوء امتصاص |
| | نقص الحركية مع فرط النمو الجرثومي | تصلب الجلد<br>الإسهال في الداء السكري | |

بالهرمونات هي أنه لا يوجد أذية مرافقة في الظهارية. وتترك النقل القمي لارتباط الصوديوم مع الغذيات سليماً (سكر -+Na، حموض أمينية -+N) لأن هذا النقل لا يتثبط بالرسل الثانية الموجودة داخل الخلية. لذلك يتم استثمار هذه الطرق البديلة لامتصاص الصوديوم بواسطة المعالجة المميهة عن طريق الفم الحاوية على الغلوكوز والنشاء.

سريرياً، الإسهالات الدهنية (1) عالية النتاج (غالباً أكثر من التر/يوم)، (2) تستمر أثناء الصيام، (3) تبدي فجوة تناضحية بسيطة بالبراز (<50 ميللي أوسمول). لأن إفراز الملح فقط هو الذي يسبب الإسهال. بعض أسباب الإسهالات الإفرازية ثم ذكرها في الجدول 32–8. على الرغم من أن هذه الخصائص تعتبر تقليدية لحالات الإسهالات الإفرازية الصرفة، فإنه يمكن أن تشاهد صورة أكثر تعقيداً في حال وجود أكثر من آلية. مثلاً، في تناذرات سوء الامتصاص مثل الداء الزلاقي، القوى التناضحية الناجمة عن سوء امتصاص الحموض الدسمة تثبط امتصاص الماء في كلا من الأمعاء الدقيقة والكولونات، بينما تتداخل الحموض الصفراوية مع امتصاص الماء والالكتروليتات إضافة إلى تحريض إفراز الكلور في الكولون. وهكذا فإن مقدار الضياع المائي الناجم عن سوء امتصاص الدهون يمكن أن يهبط بشكل واضح أثناء الصيام (انظر مناقشة الإسهال التناضحي لاحقاً). الفجوة التناضحية قد تكون موجودة كنتيجة لسوء امتصاص الكربوهيدرات التخمري وإنتاج الصواعد العضوية. وقد تبقى محتويات إفرازية أيضاً إذا، على سبيل المثال، حدث سوء امتصاص واضح للحموض الصفراوية.

الجدول 32–8. بعض أسباب الإسهالات الإفرازية.

- الإنتانات
  الذيفانات الجرثومية (E.coli السامة معوياً).
- الملينات المحرضة
  زيت الخروع، السيناميكي، البيزاكوديل.
- سوء امتصاص الحموض الصفراوية والحموض الدسمة.
- الاستئصال المعوي.
- الأورام العصبية الصماوية.
  تناذر زولينجر . اليسون (الغاسترين).
  تناذر الكارسينوئيد (السيروتونين، المادة p، البروستاغلاندين)
  السرطان اللبي في الدرق (الكالسيتونين، البروستاغلاندين)
  تناذر الهيضة البنكرياسية (الببتيد المعوي الفعال وعائياً [ViP]).

## الإسهال التناضحي

حركة الماء والذوائب Solute مرتبطة مع بعضها في السبيل الهضمي، ولا يوجد مدروج تناضحي محافظ عليه عبر المخاطية. نتيجة لذلك، الإسهال التناضحي ببساطة ينجم عن وجود مفرط للذوائب غير الممتصة، والفعالة تناضحياً في لمعة المعي. بعض أسباب الإسهال التناضحي ثم ذكرها في الجدول 32–9. هناك خاصتين سريريتين هامتين للإسهال التناضحي، وهما، أولاً: يتوقف الإسهال عندما يصوم المريض: وذلك بسبب توقف تناول الأطعمة والجزيئات الممتصة بشكل

الجدول 32–9. بعض أسباب الإسهال التناضحي.

- الملينات الحاوية على صواعد ضعيفة الامتصاص
  الصوديوم فوسفات
- الملينات الحاوية على هوابط ضعيفة الامتصاص
  سيترات الماغنزيوم، هيدروكسيد الماغنزيوم
- عوز السكريات الثنائية
  عدم تحمل اللاكتوز
- الكربوهيدرات ضعيفة الامتصاص
  اللاكتولوز، السوربيتول، المانيتول، سوء الامتصاص الولادي للغلوكوز، الغالاكتوز أو الفروكتوز
- تناذرات سوء الامتصاص العامة

ضعيف. ثانياً: تحليل البراز يظهر فجوة تناضحية مرتفعة بسبب وجود العوامل الفعالة تناضحياً و/أو غير الممتصة في البراز.

## حركية الأمعاء غير الطبيعية

إن تغيرات حركية السبيل الهضمي يمكن أن تسبب الإسهال بواسطة آليتين:

1. **فرط الحركية**: حيث تؤدي لعبور سريع عبر المعي، وإنقاص فترة التماس ما بين محتويات اللمعة والخلايا الظهارية الممتصة. نقص زمن العبور وزيادة التقلصات الدافعة تعزى إلى حالات ما بعد قطع المبهم، ما بعد قطع المعدة، الكارسينوئيد، فرط نشاط الدرق، الإسهالات في داء السكري، وتناذر الأمعاء الهيوجة ذات الإسهال المسيطر.
2. **نقص الحركية**، الناجم عن أمراض مثل تصلب الجلد أو السكري. هذه الأمراض تؤدي لركودة في الأمعاء الدقيقة تحرض فرط النمو الجرثومي لكميات هائلة من اللاهوائيات التي تفك ارتباط الحموض الصفراوية، محدثة براز دهني وإسهال.

## الإسهالات النضحية

الحالات الالتهابية أو الإنتانية التي تؤدي لأذية في مخاطية الأمعاء يمكن أن تسبب الإسهال بواسطة عدة آليات. يحدث ضياع للدم والمخاط وبروتينات المصل، بدرجات تعتمد بشكل واسع على شدة الأذية. مع ذلك، التخرب بالمخاطية والالتهاب الموجود يمكن أن يتداخل مع الامتصاص، ويحرض الإفراز، ويؤثر على الحركية، وكل ذلك يساهم في إحداث الإسهال.

# تقييم الإسهال

## القصة والفحص السريري

القصة التي يتم الحصول عليها بعناية سوف تقدم مفاتيح قيمة وتوجه نحو استقصاءات مناسبة وأقل كلفة لداء الإسهال. إن مدة الإسهال مفيدة بشكل خاص لأن معظم الإسهالات الحادة تنجم عن العوامل الجرثومية وتتراجع بشكل وصفي ومستقل عن التداخل. الإسهالات المزمنة هي التي تستمر لأكثر من 4 أسابيع، ومن غير المحتمل أن تكون انتيابية المنشأ. وجود الدم يعتبر أيضاً من المفاتيح المفيدة لأنه يقترح وجود الالتهاب، التنشؤ، الإقفار، أو الإنتان بالعضويات الغازية. الإسهالات ذات الحجم الكبير تقترح وجود مرض في الأمعاء الدقيقة أو القسم القريب من الكولون. وبالعكس، الإسهالات المتعددة صغيرة الحجم المترافقة مع الإلحاح تقترح وجود آفات بالكولون الأيسر و/أو المستقيم.

يجب معرفة كل الأدوية الحالية والمأخوذة من وقت قريب (خاصة الأدوية الجديدة، الصادات، ومضادات الحموضة) وقصة تعاطي الكحول. تناول المعيضات الغذائية يجب أن يتم البحث عنه وخاصة بدائل السكر التي تحوي كربوهيدرات ضعيفة الامتصاص، بدائل الدهون، منتجات الحليب، الأسماك، والتناول المفرط للفاكهة، عصير الفاكهة، والكافيئين. القصة الاجتماعية يجب أن تتضمن السفر. مصادر شرب المياه (مياه الآبار، أو مياه نظامية معالجة). استهلاك الحليب الطازج في المناطق الريفية، التعامل مع الحيوانات في المزارع والتي يمكن أن تنقل السالمونيلا أو البروسيلا، والنشاطات الجنسية. كما يجب السؤال عن وجود قصة عائلية للداء الزلاقي، أمراض الأمعاء الالتهابية، أو تناذرات الأورام الصماوية المتعددة. الفحص السريري في الإسهال الحاد يساعد على تحديد شدة المرض وحالة الإماهة. الموجودات السريرية تكون أقل فائدة في الإسهالات المزمنة، على الرغم من وجود بعض الموجودات المعينة مترافقة مع بعض الأمراض النوعية: مثل قرحات الفم، تقيح الجلد المواتي مع أمراض الأمعاء الالتهابية، أو التهاب الجلد الحلئي الشكل في الداء الزلاقي، أو اعتلال العقد اللمفية في اللمفوما.

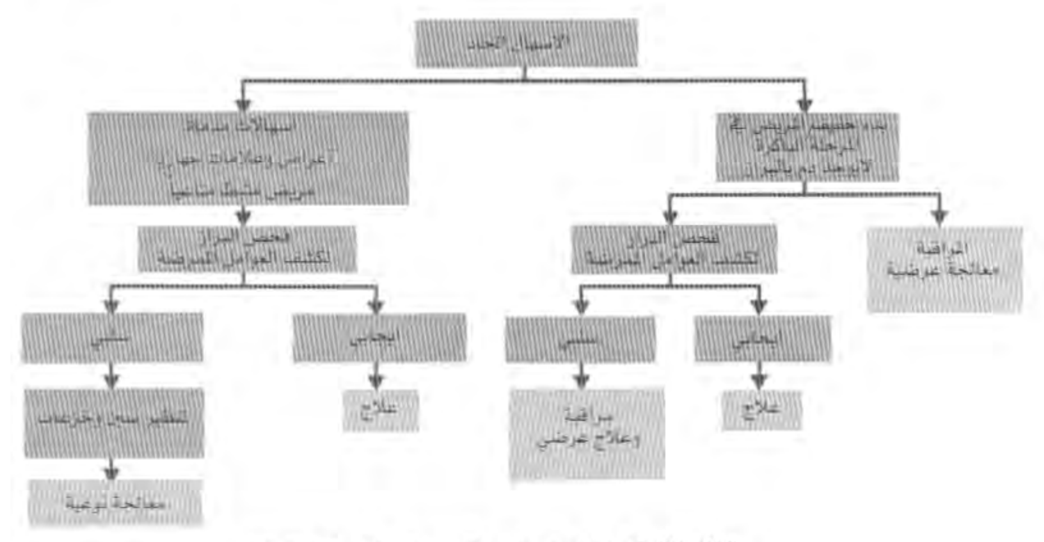
التقييم الإضافي بالتحاليل المخبرية المناسبة يعتمد بشكل كبير على مدة وشدة الإسهالات. ووجود الدم سواء كان خفياً أو عيانياً في البراز.

### الإسهال الحاد

ويعرف بأنه الإسهال الذي يستمر لأقل من 4 أسابيع، وهو ينجم بشكل شائع جداً عن العضيات الجرثومية أو الذيفانات، وهو عادة ما يحد نفسه بنفسه، وفي حال غياب الدم في البراز، فإنه يبقى عادة غير مشخص. إذا شوهد المريض في المراحل الباكرة من المرض وكان لديه إسهال طفيف، بدون أي أعراض جهازية أو دم بالبراز، فإن التدبير المتوقع هو المراقبة والمتابعة، وهذا هو الإجراء الأكثر مناسبة. وإلا وخاصة في حال وجود الدم بالبراز، فإنه يجب تقييم البراز للبحث عن العضويات المرضة مع البدء بإعطاء المضادات الجرثومية. إذا لم يتم التعرف على العامل المسبب، يجب إجراء تنظير سين وأخذ عدة خزعات. الاستقصاءات الإضافية تتم بتوجيه من موجودات تنظير السين (مثلاً في حال الشك بوجود داء معوي التهابي). شدة الإسهال، القدرة المناعية للمريض، ووجود السمية الجهازية، مقاربة الإسهال الحاد تم توضيحها في المخطط 32-6.

### الإسهال المزمن

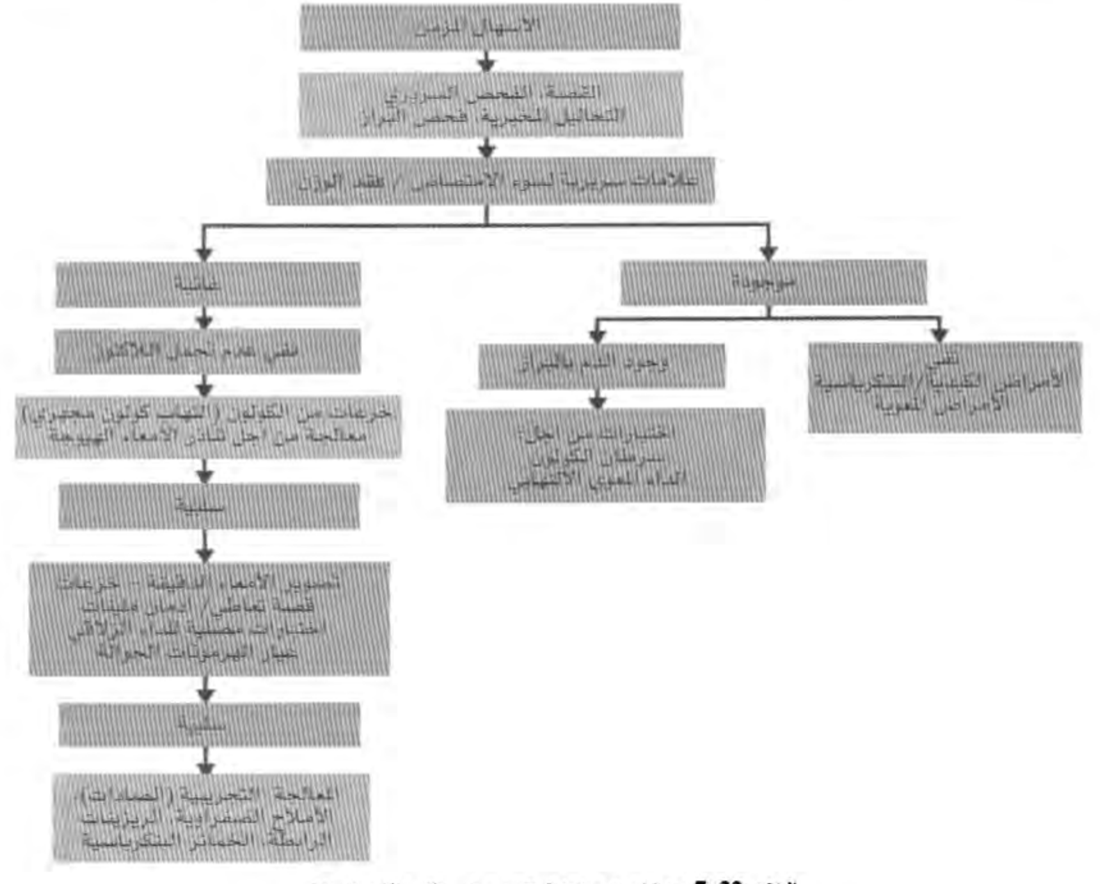
الأطباء يملكون عدداً هائلاً من الفحوص من أجل استقصاء المرضى المصابين بالإسهالات المزمنة، والمقاربة المنطقية يجب أن تتم باتباع الخيارات الأكثر ملائمة. مدة الإسهال، دلائل على وجود إصابة جهازية.




الشكل 32–6 مخطط يوضح كيفية تقييم مرضى الإسهالات الحادة.

عوز التغذية، والدراسات السابقة. كل ذلك يجب أن يوجه التقييم المجرى للمريض. وعلى عكس الإسهالات الحادة، فإن السببية الإنتانية غير شائعة في الإسهالات المزمنة ومع ذلك، بعض الإنتانات الطفيلية النوعية المستمرة مثل داء الجيارديا وتناذرات ما بعد الفيروسات والتي تؤدي إلى تأذي الحافة الفرجونية الخمائرية وفعاليات النقل، يمكن أن تتظاهر في صورة اسهالات مع سوء امتصاص مزمن.

فقدان الوزن والدلائل على وجود عوز تغذوي تقترح وجود سوء امتصاص ناجم عن عمليات مرضية في الأمعاء الدقيقة أو البنكرياس




الشكل 32–7 مخطط يوضح كيفية تقييم مرضى الإسهالات المزمنة.

والأخير يترافق مع قصة تناول كحول و/أو التهاب بنكرياس مزمن. الإسهال المدمى المزمن يقترح وجود داء معوي التهابي، وخصوصاً التهاب الكولون القرحي. الإسهال المزمن بدون أي دلائل على وجود اضطرابات تغذوية أو استقلابية يقترح وجود عدم تحمل لاكتوز (شائع). تناذر الأمعاء الهيوجة خاصة عند ترافقها مع ألم بطني (شائع)، التهاب الكولون المجهري (خاصة عند كبيرات السن). سلس البراز، إساءة استعمال الملينات. سرطان الكولون لابد أن يوضع دائماً بالحسبان. الإسهال ذو الحجم الكبير مع غياب العيوب التغذوية مع خصائص لعمليات إفرازية، عادة ما يوجه نحو البحث عن الأورام المنتجة للهرمون، وغالباً لا تبقى هذه الأورام مختفية. قدر الإمكان توجه المعالجة نحو السبب. في حال عدم وجود معالجة نوعية (كما في التهاب الكولون المجهري) أو لم يتم معرفة السبب، فإن المعالجة التجريبية (مثلاً: الصادات لاحتمال وجود فرط نمو جرثومي، أو الإنتان بالجيارديا، الكوليسترامين في حالات سوء امتصاص الحموض الصفراوية) و/أو العوامل التي تنقص الحركية والإفراز بشكل عام (مثل: اللوبيراميد. دايفن أوكسيلات، وفي الحالات الشديدة الكودئين. الباريغوريك. أو مركبات السوماتوستاتين طويلة الأمد) يمكن تجربتها. المخطط الذي يوضح طريقة مقاربة مرضى الإسهال المزمن. تم توضيحه في الشكل 32-7.

# الفصل 33

# الإجراءات التنظيرية والتصويرية

لقد قام العالم ميكوليكز باستخدام النموذج الأصلي لمنظار المري لرؤية لمعة المري عام 1880. تمت محاولات عديدة من قبل الأطباء للوصول إلى وسائل تشخيصية تمكنهم من رؤية كل أجزاء السبيل الهضمي. وذلك في إطار الجهود المبذولة لفهم ومعرفة أفضل للأمراض وبالتالي معالجة المرضى. لا يوجد أي حقل أو اختصاص في الطب الباطني لديه مثل هذه الخيارات والبدائل التصويرية مثل اختصاص الهضمية، الذي يركز على السبيل الهضمي، البنكرياس، الكبد والشجرة الصفراوية بما فيها المرارة. ويتوافر حالياً العديد من الوسائل التصويرية الباضعة وغير الباضعة من أجل تقييم أعراض وعلامات الجهاز الهضمي. المسح للبحث عن السرطانات. والتحضير للتداخلات العلاجية. هذا الفصل سيراجع معظم الإجراءات التنظيرية والتصويرية الشعاعية المستخدمة في الوقت الحاضر، متضمناً الاستطبابات والمعلومات الأساسية المتعلقة بأدائها وكيفية أجراءها.

## التنظير الباطن المعدي المعوي

لقد حلت المناظير والأدوات المرنة في الوقت الحاضر محل المناظير الصلبة القديمة. هذه المناظير تتكون من أجسام طويلة ذات أقطار تتراوح من 6-12 ملم (الشكل 33-1) تحوي بداخلها أسلاك تسمح بتحريك ذروة المنظار في عدة اتجاهات، مع معدات تصوير رقمية (رقائق فيديو حلت بشكل كبير محل أسلاك الألياف البصرية)، وقناة تسمح بإدخال الأدوات عبرها من ملقط الخزعات وغيره. النهاية البعيدة تحوي عدسات من أجل الإضاءة والرؤية، بينما النهاية القريبة تحوي عدة أزرار ومفاتيح تحكم تستخدم لتحريك وتوجيه ذروة المنظار. نفخ الهواء إلى داخل لمعة المعي. غسيل العدسات، والرشف للهواء والسوائل من لمعة السبيل الهضمي.

التنظير الباطن للسبيل المعدي المعوي يمكن أن يجرى في الأقسام المخصصة للتنظير أو على سرير المريض في الحالات الإسعافية. بعد وضع المريض بالوضعية المناسبة، وإعطاءه بعض المركنات في حال الضرورة، يتم إدخال المنظار بعد وضع مادة مزلقة عليه عبر الفوهة المناسبة ثم يتم إدخاله يدوياً من قبل طبيب التنظير. الإلتفاف والانحناء داخل لمعة المعي تتم عن طريق عطف وتحريك ذروة المنظار أو عن طريق تدوير جسم المنظار على محوره الطويل. التنظير بشكل عام آمن. والاختلاطات تتضمن: النزف (0.3-1٪ بعد استئصال البوليبات الكولونية)، الانثقاب (0.05٪ بشكل عام، و0.1-0.5٪ بعد استئصال البوليبات). ونقص الأكسجة وهبوط الضغط المرافق للتركين (1-5٪). أما حدوث الوفاة بسبب التنظير فإنه يعد من الأمور النادرة (0-0.01٪).

### تنظير المري والمعدة والعفج

ويدعى التنظير الهضمي العلوي، ويتم باستخدام منظار المعدة، حيث يسمح للطبيب المنظر برؤية المري، المعدة والعفج حتى القطعة الثالثة وفي بعض الأحيان القطعة الرابعة (الشكل 33-2). استطبابات التنظير الهضمي العلوي تتضمن عسر البلع والبلع المؤلم، البحث عن مري باريت، البحث عن الدوالي المريئية المعدية، أعراض هضمية علوية تقترح داء قرحي أوخباثة، نزف هضمي علوي أو الشك بوجوده. وفي بعض الأحيان التحري عن بعض الأمراض الأقل شيوعاً مثل الذرب البطني، أو اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين. أما التداخلات العلاجية التي تجري أثناء التنظير الهضمي العلوي تتضمن معالجة دوالي المري، توسيع تضيقات المري، تمزيق الحلقات والوترة المريئية، التوسيع في حالات اللاارتخائية (الأكالازيا)، استئصال أو إزالة الآفات التشؤية مثل البوليبات وبؤر عسر التصنع عالية الدرجة أو الخباثات الصغيرة، معالجة النزف الهضمي العلوي، ووضع الستنتات التلطيفية في حالات الانسداد بالخباثات في المري، البواب، أو العفج.

### تنظير الأمعاء وكبسولات التنظير الباطن

لا يمكن استقصاء الأمعاء الدقيقة ما بعد رباط ترايتز بواسطة منظار المعدة. مع ذلك، في حالات النزف الهضمي المبهم (يعرف بأنه استمرار ضياع الدم على الرغم من الموجودات الطبيعية أثناء التنظير الهضمي العلوي وتنظير الكولونات) فإنه من الضروري تقييم الـ 15 قدم أو أكثر من الأمعاء الدقيقة. بالإضافة لذلك، فإن شذوذات الأمعاء الدقيقة المشاهدة أثناء تصوير الأمعاء الظليل باستخدام الباريوم قد تستدعي أيضاً رؤية مباشرة لتحديد المعالجة المناسبة. حالياً، يوجد طريقتين للتنظير من أجل التصوير المباشر للصائم والدقاق. تنظير الأمعاء بالدفع وتنظير الأمعاء المنفعل. مناظير الدفع هي مناظير طويلة (>200سم) تسمح للطبيب المنظر برؤية الآفات في الأمعاء الدقيقة مع إمكانية أخذ خزعات وإجراء تخثير كهربي. إن تمرير هذه المناظير إلى ما بعد الـ 50سم الأولى من الصائم قد يكون صعباً جداً. وفي بعض الحالات قد يكون من الضروري إجراء تنظير للأمعاء الدقيقة أثناء العمل الجراحي. في مثل هذه الحالات يقوم الجراح بإجراء شق صغير في بطن المريض ثم يقوم بطي الأمعاء الدقيقة على المنظار. بينما يقوم



الشكل 33-1 المناظير المستخدمة للتنظير الهضمي العلوي. مناظير بقياسات مختلفة تستخدم في حالات مختلفة. المنظار العلوي (القطر 6 ملم) يمكن استخدامه عند المريض غير المركن. أما المنظار الأوسط (القطر 9 ملم) فيستخدم لإجراء التنظير الهضمي العلوي القياسي. المنظار السفلي (القطر 12 ملم) يستخدم للأغراض العلاجية مثل وضع الستنتات.

الطبيب المنظر في نفس الوقت برؤية سطح اللمعة حتى يتم التعرف على الآفة. وبذلك يمكن للجراح أن يقوم بمعالجتها جراحياً عن طريق استئصال القسم المعوي المصاب.

التنظير المعوي المنفعل كان يجرى في السابق بواسطة مناظير سوند Sonde (وهي كلمة فرنسية تعني ''مسبار'' أو ''قثطرة''). هذه الأداة كانت عبارة عن كاميرا صغيرة تدفع عبر الأمعاء بواسطة الحركات التمعجية وفي النهاية يتم استعادتها عن طريق سحب نهاية الكاميرا عبر الفم. هذه الوسيلة تسمح برؤية قسم كبير من مخاطية الأمعاء الدقيقة، ولكنها لا تستطيع السماح بإجراء أي تداخلات علاجية أو أخذ خزعات. إن مناظير سوند تم استبدالها في الوقت الحاضر بواسطة الكبسولة التنظيرية، وهي بحجم حبة الدواء يقوم المريض غير المركن بابتلاعها، ثم يتم التقاط صور فيديو لأمعاء المريض بمعدل صورتين. كل ثانية. ثم يتم نقلها بجهاز لاسلكي لجهاز التقاط الصور من أجل مراجعتها من قبل طبيب التنظير. وفي النهاية تخرج هذه الكبسولة مع البراز. وهي مثل مناظير سوند. تستخدم في الوقت الحاضر لأغراض الرؤية فقط.

## تنظير السين وتنظير الكولونات

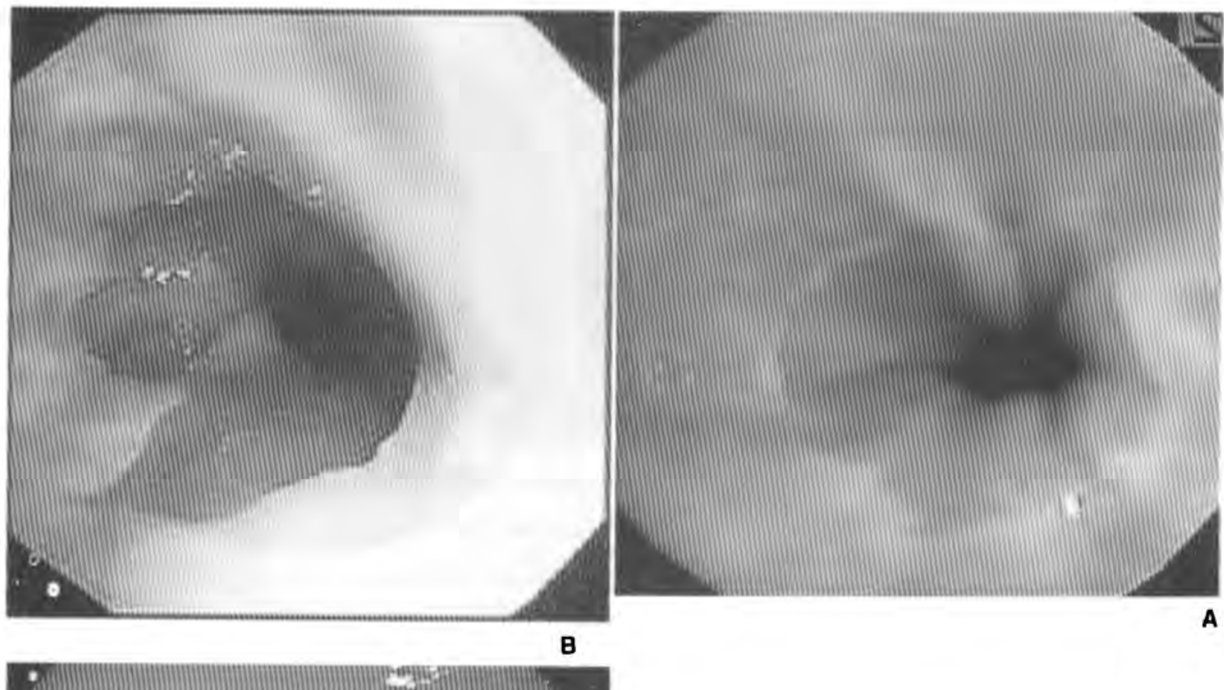
مناظير السين المرنة تسمح برؤية المستقيم. الكولون السيني والكولون النازل حتى مستوى الزاوية الطحالية. يتم إجراء عدة حقن شرجية قبل إجراء التنظير وذلك لتنظيف القسم البعيد من الكولونات من البراز. ولأن تنظير السين إجراء سريع (تحت 10 دقائق) وغير مؤلم، فإنه لا حاجة لإجراء تركين. مما يجعله وسيلة عملية ومقبولة لعمليات المسح للبحث عن سرطانات المستقيم والكولون. من الاستطبابات الأخرى لتنظير السين نذكر الإسهالات الحادة والمزمنة. النزف الشرجي. وتقييم الاستجابة للعلاج في حالات التهاب الكولون.

تنظير الكولونات يسمح بالرؤية المباشرة لكامل الأمعاء الغليظة. بل وحتى بضعة سنتيمترات من الدقاق الانتهائي. تنظيف الكولونات من أجل التنظير يستدعي إعطاء المحاليل الفعالة تناضحياً مثل الصوديوم فوسفات أو البولي ايثيلين غليكول. بالمشاركة مع حمية على السوائل لمدة 24 ساعة قبل تنظير الكولونات. هذا الإجراء مزعج للمريض أكثر من تنظير السين. لذلك يستدعي إعطاء المركنات. استطبابات تنظير الكولونات تتضمن تلك المذكورة في تنظير السين. إضافة إلى فقر الدم بعوز الحديد. النزف الهضمي الواضح والخفي، وتقييم الداء المعوي الالتهابي متضمنة البحث عن عسر التصنع. التداخلات العلاجية التي يمكن إجراؤها أثناء تنظير الكولونات تتضمن: استئصال السليلات (البوليبات)، النهي الحراري للتوسعات الوعائية. تنفيس الكولون المتوسع المترافق مع حالات الانسداد الكاذبة. وفي بعض الأحيان السيطرة بواسطة التنظير على النزف الهضمي السفلي.

## التصوير بالطريق الراجع للطرق الصفراوية والبنكرياسية أثناء التنظير

وتدعى اختصاراً ERCP، وهي إجراء مشترك تنظيري وشعاعي لتصوير الأقنية الصفراوية والبنكرياسية. منظار العفج، وهو أداة مصممة خصيصاً للاستخدام أثناء ERCP، وتحتوي عدسات تصويرية متوضعة على جانب ذروة المنظار، مما يسمح بالرؤية المباشرة لمجل فاتر على الجدار الأنسي للقطعة الثانية من العفج. يوجد ناتئ صغير شبيه بالإصبع، يدعى المصعد يساعد الطبيب على توجيه القثطرة إلى القناة التي يريدها. ثم تحقن المادة الظليلة عبر القثطرة، فتمتلئ القناة ويتم التصوير بجهاز التنظير الشعاعي (الشكل 33-3). يستطب إجراء ERCP لتقييم اليرقان الانسدادي مع أو بدون التهاب الطرق الصفراوية القيحي. القولنجات الصفراوية مع الشك بوجود حصيات في القناة الصفراوية. التهاب البنكرياس المزمن أو الحاد المتكرر، والشك بوجود التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي. كما يمكن إجراء مسح بالفرشاة أو حتى أخذ خزعات لنفي وجود الخباثات في القناة الجامعة. وباستخدام قثاطر خاصة لقياس الضغط يمكن قياس ضغط مصرة أودي أيضاً وذلك في الحالات التي يشتبه فيها بوجود خلل وظيفي لمصرة أودي. التداخلات العلاجية التي يمكن إجراؤها أثناء ERCP تتضمن: خزع مصرة أودي (إجراء شق عبر مصرة أودي باستخدام قثطرة مع سلك قاطع مخثر كهربائي)، إزالة حصيات القناة الصفراوية، ووضع ستنت ضمن القناة الصفراوية أو البنكرياسية لتلطيف أعراض وعلامات الانسداد. ERCP له اختلاطات مهمة تصل إلى 5٪. وتتضمن التهاب البنكرياس، النزف بعد بضع المصرة، والانثقاب.

*تنظير القناة الصفراوية وتنظير البنكرياس* هما من التقنيات الحديثة التي يتم فيها إدخال منظار بقطر 3 ملم أو أقل عبر القناة الملحقة بمنظار العفج إلى القناة الصفراوية أو البنكرياسية. إن استخدام هذه المناظير الصغيرة يسمح بالرؤية المباشرة للشذوذات داخل القناة. يسمح بتوجيه مفتت الحصيات الكهربائي المائي للحصيات الكبيرة. ويسمح بأخذ خزعات تحت الرؤية المباشرة من الآفات القنوية.

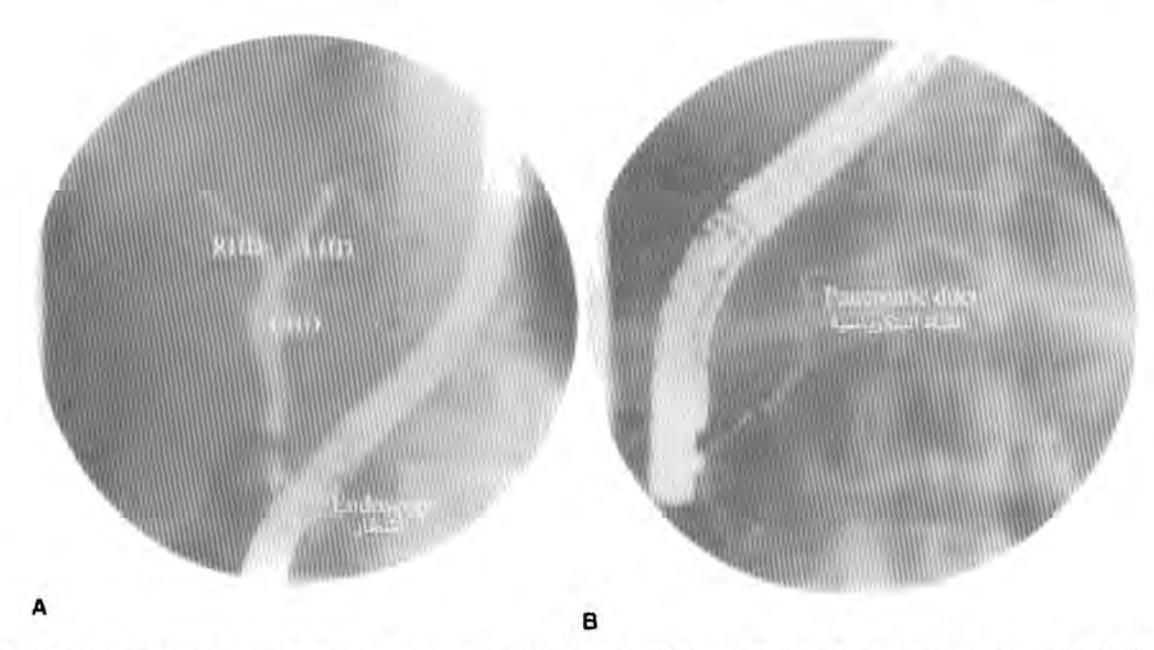




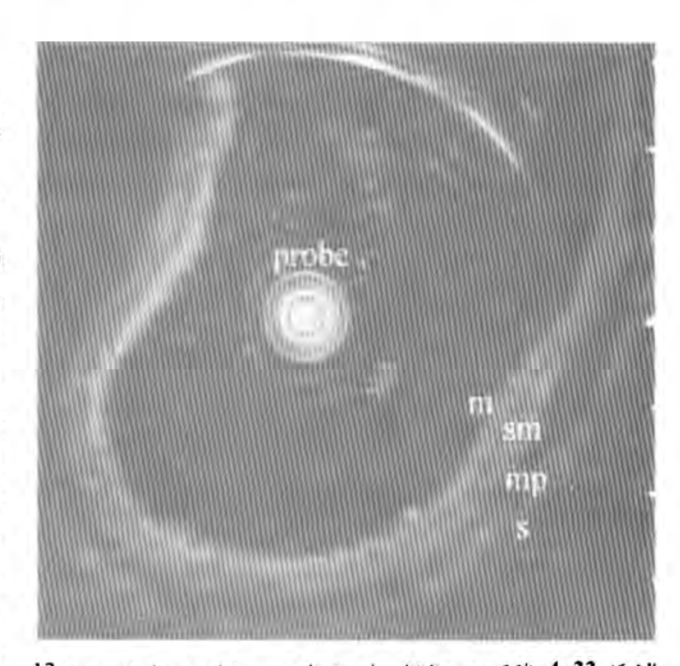
**الشكل 33-2.** (A) مشاهد تنظيرية لأسفل المري. أسفل المري يحتوي على منطقة انتقال مفاجئ من مخاطية ذات خلايا شائكة إلى مخاطية عمودية في المعدة. (B) مشاهد تنظيرية لمري باريت. حيث تحل مخاطية عمودية ظهارية محل الظهارية الخاطية الشائكة في أسفل المري. في هذه الصورة يشاهد لسان من المخاطية العمودية يمتد نحو الأعلى باتجاه المري. (C) مشاهد تنظيرية للقرحة المعدية. حيث تشاهد قرحة ذات قاعدة صفراء مع بقعة مصطبغة على جدار المعدة في المنطقة ما بين الجسم والغار.

## الإيكو عبر التنظير

الإيكو عبر التنظير يجرى باستخدام منظار يحوي محول لأمواج ما فوق الصوت في ذروته. ولأن هذا المحول يمكن أن يوضع ضمن لمعة السبيل الهضمي، فإن صور عالية الوضوح لجدار الأمعاء يمكن الحصول عليها، مظهرة الطبقات النسيجية بوضوح وهي المخاطية، تحت المخاطية، العضلية الخاصة، والمصلية (الشكل 33-4). هذه التقنية تسمح للطبيب المنظر بتحديد درجة عمق الورم، وتحديد الطبقة التي تنشأ منها الكتلة تحت الظهارية. إضافة لذلك، موجات الإيكو تستطيع اختراق جدار اللمعة، وبالتالي تعطي صورة صدوية للمنصف، البنكرياس، الكبد، المرارة، والأوعية المساريقية، مسابر (بروبات) دقيقة يمكن تمريرها عبر القناة الملحقة بمنظار العفج ثم إلى داخل القناة الصفراوية أو البنكرياسية من أجل الحصول على صورة صدوية للأورام الصغيرة أو الحصيات. الخزعة بواسطة الإبرة الرفيعة FNA يمكن إجراؤها بتوجيه من الإيكو عبر التنظير مما يعزز من القدرة التشخيصية له. إن العينات التي يتم الحصول عليها بواسطة FNA ترسل للدراسة الخلوية وهذا يُمكن من التفريق ما بين الآفات الحميدة والخبيثة والانتشار النقائلي للسرطان إلى العقد اللمفاوية والكبد. كما يمكن إجراء FNA لتفجير الآفات الكيسية، مثل التنشؤات الكيسية البنكرياسية، والكيسات الكاذبة.



**الشكل 33-3.** التصوير بالطريق الراجع للطرق الصفراوية والبنكرياسية أثناء التنظير (ERCP). A: تصوير طرق صفراوية طبيعي. حيث تم حقن المادة الظليلة إلى الشجرة الصفراوية أثناء ERCP لإظهار البنية التشريحية للقناة الجامعة (CBD) والقناة الكبدية اليمنى (RHD) والقناة الكبدية اليسرى (LHD) وB: تصوير طبيعي للقناة البنكرياسية. حيث تم حقن المادة الظليلة إلى القناة البنكرياسية أثناء ERCP لتوضيع مسار القناة البنكرياسية على طول البنكرياس.




**الشكل 33-4.** الإيكو عبر التنظير لجدار المعي. يستخدم مسبار (بروب) 12 ميغاهيرتز. ويمرر عبر القناة الملحقة بالمنظار. في هذه الصورة تظهر الطبقات الطبيعية لجدار المستقيم. المخاطية (m) تبدو على شكل شريط أبيض سطحي مفرط الصدى وشريط أعمق أسود اللون ناقص الصدى. تحت المخاطية (sm) تبدو كطبقة تالية مفرطة الصدى. أما العضلية الخاصة (mp) فتبدو ناقصة الصدى. وأخيرا المصلية (s) فتبدو على شكل طبقة خارجية مفرطة الصدى.

## الإجراءات التصويرية

### صورة البطن البسيطة

وهي تتضمن إجراء صورة شعاعية قياسية بوضعية الوقوف، الاستلقاء، والاستلقاء الجانبي وبدون حقن مادة ظليلة. من الأسماء الأخرى لهذه الصورة نذكر KUB (كلية، حالب، مثانة) والصفيحة المسطحة. هذا الاسم الأخير يستذكر الاستخدام القديم لصفيحة زجاجية كبيرة مغطاة بمستحلبات خاصة لالتقاط الصور الشعاعية للبطن. الصورة الشعاعية البسيطة للبطن يمكن أن تظهر دلائل على وجود هواء بالبريتوان، توسع عرى معوية مع سويات سائلة غازية، كميات هائلة من البراز، أو تبدل مواقع العرى المعوية. هذه الموجودات تشير بالترتيب لوجود الانثقاب، الانسداد أو العلوص، الإمساك أو احتباس البراز، والانفتال أو الضخامات الحشوية (الشكل 33-5). التكلسات، مثل تلك المشاهدة في التهاب البنكرياس المزمن أو الحصيات المرارية، قد تشاهد أيضاً على هذه الصورة. الصورة البسيطة مفيدة جداً في التقييم البدئي للألم البطني أو الغثيان والإقياء.

### الدراسات باستخدام المواد الظليلة

المواد الظليلة، مثل الباريوم أو الدياتريزوات الذوابة بالماء (الغاستروغرافين) يمكن أن تعطى عن طريق الفم أو المستقيم لتحري شذوذات المخاطية (القرحات، الكتل)، التضيقات، الانفتاق، الرتوج، والحركات التمعجية غير الطبيعية، ويمكن أن تستخدم لوحدها (التباين المفرد) أو مع حقن الهواء أو المواد المشكلة للغاز (التباين



الشكل 33-5 صورة بسيطة للبطن. هواء في العرى الكولونية المتوسعة مع سويات سائلة غازية يمكن مشاهدتها عند هذا المريض المصاب بانفتال سين.

المزدوج) طريقة التصوير بالتباين المفرد أكثر فائدة لتحري الآفات السادة واضطرابات الحركية. بينما طريقة التباين المزدوج تساعد في تحري الموجودات الصعبة التحديد مثل التقرحات الصغيرة والسليلات (البوليبات).

تصوير المري الظليل يستدعي تصوير جوف الفم والبلعوم أثناء تناول المادة الظليلة بكثافة متبدلة. هذا النمط من التصوير يسمح بالتقييم الدقيق لقدرة المريض على التعامل مع لقمة الطعام، البلع بفعالية، وتجنب حوادث الاستنشاق. وهي تستطب لتقييم مرضى عسر البلع الفموي البلعومي وذات الرئة الاستنشاقية المتكررة. تصوير المري الظليل يوجه الاهتمام نحو المري أثناء تناول وبلع المادة الظليلة (الباريوم). هذه الدراسة تستطيع كشف حلقات المري، الوترة، التضيقات، المشاكل الحركية التي قد لا تشاهد أثناء التنظير. تصوير المري الظليل باستخدام الباريوم قد يكون مفيداً في تقييم عسر البلع من منشأ غير الفم والبلعوم، والبلع المؤلم.

التصوير الظليل للسبيل الهضمي العلوي يتضمن سلسلة من الصور الشعاعية يتم إجراؤها أثناء مرور المادة الظليلة عبر المري، المعدة، والعفج. هذه الدراسة يمكنها إظهار الشذوذات المعدية مثل القرحات وتسمكات المخاطية. وهي تستطب لتقييم الألم البطني وحالات الشك بانسداد مخرج المعدة. إذا استمر التصوير الشعاعي بملاحقة مرور المادة الظليلة عبر الأمعاء الدقيقة فإن الإجراء يدعى حينها تصوير الأمعاء الدقيقة للمتابعة (الشكل 33-6). خلال هذه المرحلة يقوم الشعاعي بأخذ عدة صور، متضمنة صور بقعية أو قريبة لإظهار




الشكل33-6 تصوير أمعاء دقيقة للمتابعة. الباريوم المتناول وصل لمنطقة الاتصال ما بين الدقاق والأعور. لاحظ منطقة التضيق (S) الطويل في القسم النهائي من الدقاق عند هذا المريض المصاب بداء كرون.

المنطقة التي تبدو مشتبهة. يمكن استخدام التنظير الشعاعي لمتابعة رحلة المادة الظليلة عبر الأمعاء الدقيقة. لا يوجه الانتباه فقط للخواص الشكلية للأمعاء الدقيقة، ولكن أيضاً للزمن الذي تستغرقه المادة الظليلة في المرور عبر الأمعاء الدقيقة حتى الوصول للكولونات. ومن أجل تفاصيل أكثر، يمكن إجراء تصوير أمعاء دقيقة ظليل. هذه الطريقة تستدعي حقن مادة ظليلة مركزة مباشرة إلى الأمعاء الظليلة عبر أنبوب أنفي صائمي يتم وضعه بتوجيه من التنظير الشعاعي. وعلى الرغم من أنها متعبة، فإنها الطريقة الشعاعية الأكثر حساسية والمتوافرة لتحري شذوذات واضطرابات الأمعاء الدقيقة. استطبابات هذا التصوير تتضمن الشك بوجود انسداد تام أو جزئي في الأمعاء الدقيقة لأي سبب كان، الشك بوجود أمراض في مخاطية الأمعاء الدقيقة مثل داء كرون، وحالات النزف الهضمي المبهم (غير معروف المصدر).

الرحضة الباريتية بالتباين المفرد والمزدوج تستطيع تحري تضيقات الكولون، الرتوج، السليلات (البوليبات)، والتقرحات الكولونية. كما أنها تستطيع رد الانغلاف. يمكن أن تستخدم الرحضة الباريتية بالمشاركة مع تنظير السين بالمنظار المرن من أجل عمليات المسح للبحث عن سرطانات الكولون، أو قد تستخدم لرؤية الكولون القريب في حالات عدم القدرة على إتمام تنظير الكولونات لأسباب متعددة. بشكل عام التصوير الظليل للسبيل الهضمي العلوي والرحضة الباريتية قل اللجوء لهما حالياً بسبب التنظير الهضمي العلوي وتنظير الكولونات، وذلك لأن الإجراءات التنظيرية أكثر حساسية في تحري الآفات المخاطية. مع القدرة على الحصول على خزعات، وإجراء الاستئصال لبعض الآفات.

## الإيكو عبر البطن

يعتبر إيكو البطن أول الدراسات التصويرية التي تجرى للمريض لتقييم القولجنات المرارية، اليرقان، ووظائف الكبد غير الطبيعية. الإيكو يستخدم الأمواج الصوتية لخلق الصورة متجنباً تعريض المريض للأشعة. إضافة تقنية الدوبلر تسمح بتحري سلوكية الأوعية. الإيكو

يستطيع كشف الشذوذات البارانشيمية. مثل تشحم الكبد أو التشمع. الكتل البؤرية أو الكيسات. الحبن. توسع الطرق الصفراوية. حصيات المرارة. وخثار الأوعية الكبيرة. وقد يستطيع كشف الثخانات في جدار المعي ومنطقة الانغلاف. كما يستخدم الإيكو لتوجيه إدخال الإبرة من أجل البزل أو أخذ الخزعات. الأمواج فوق الصوتية لا تستطيع اختراق العظم أو الهواء مما يحد من استخدام الإيكو في الوسائل التشخيصية العامة للسبيل المعدي المعوي.

## التصوير الطبقي المحوري وتنظير الكولونات الفعلي

التصوير الطبقي المحوري (CT) يعني. إعادة البناء باستخدام الحاسوب للعديد من الصور الشعاعية المجراة بشكل دائري أو حلزوني حول المحور الطولاني للمريض. الأعضاء الداخلية يتم رؤيتها اعتماداً على اختلاف كثافتها النسيجية مقارنة مع الأحشاء المحيطة. لمعة السبيل المعدي المعوي يتم إظهارها عادة عن طريق إعطاء المريض مادة ظليلة عن طريق الفم. بالإضافة لحقن المادة الظليلة عبر الوريد لإظهار المناطق ذات التروية الدموية الزائدة. وبالتالي تحسن من كشف الآفات المرضية مثل الأورام. الطبقي المحوري يستطيع كشف الآفات البارانشيمية. مثل الأورام. الكيسات. والخراجات. وتحديد حجم. وشكل. والخصائص البارانشيمية للأعضاء. مثل الكبد والطحال. الشذوذات الوعائية. مثل الدوالي حول المعدة أو خثار الأوعية الكبيرة. والسوائل داخل البطن. مثل الحبن. يمكن أيضاً كشفها بواسطة التصوير الطبقي المحوري. قطر وحدود جدران السبيل المعدي المعوي يمكن إظهارها بواسطة الطبقي المحوري مما يساعد في تشخيص الآفات الالتهابية مثل التهاب الكولونات. التهاب الرتوج. والتهاب الزائدة. كما يستخدم لتوجيه إبرة أخذ الخزعات من الكتل البطنية ووضع الالكترودات ضمن الأورام من أجل المعالجات الناهية. مثل النهي بالتشعيع. إن استخدام الطبقي المحوري لتوجيه قثاطر التفجير جعل بالإمكان المعالجة عبر الجلد للخراجات داخل البطن. الكيسات الكاذبة والتنخر البنكرياسي.

يمكن استخدام الطبقي المحوري للحصول على صور عالية الوضوح للكولون. تصوير الكولون الطبقي المحوري. أو تنظير الكولونات الفعلي. يتم عن طريق استخدام برامج خاصة بالحاسوب لإعادة بناء الصور لخلق رؤية دقيقة للمعة الكولون. عند المريض المحضر بغسيل للكولونات مشابه لما يجرى في حال التحضير لتنظير الكولونات. هذه الصور الطبقية المحورية لها حساسية 70-90٪ في كشف السليلات (البوليبات) أو الكتل ضمن الكولون. وبالتالي تساعد في تحديد المرضى الذين سيحتاجون لتنظير كولونات علاجي. تنظير الكولونات الفعلي Virtual Colonoscopy يجرى في الوقت الحاضر في بعض المراكز من أجل مشاهدة الكولونات بشكل تام في الحالات التي لا يمكن فيها إكمال التنظير التقليدي للكولونات.

## التصوير بالرنين المغناطيسي ومرنان الطرق الصفراوية والبنكرياسية

مثل الطبقي المحوري. المرنان يقدم صوراً مقطعية متعددة للبطن والحوض. هذه الصور تتولد باستخدام حقل مغناطيسي قوي لتوجيه أعداد صغيرة من النوى ضمن الجسم بطريقة منتجة للحظة مغناطيسية قابلة للقياس. لذلك المرنان يتجنب التعرض للأشعة. ولكن يستدعي بقاء المريض بوضعية الثبات. غالباً ضمن أنبوب مغلق صغير. ولمدة طويلة نسبياً. المرنان يستطيع إظهار الآفات البارانشيمية مثل الكتل والكيسات. وقد يظهر الشذوذات المشاهدة بالتصوير الطبقي المحوري بشكل أفضل. مثل الأورام الوعائية الدموية. عقيدات فرط التصنع البؤري. وتشحم الكبد. كذلك المرنان يظهر صوراً أوضح للخراجات ما حول الشرج والنواسير في داء كرون. توجد مسابر (بروبات) أو حلزونات خاصة عبر الشرج للتصوير بالرنين المغناطيسي تستطيع تقديم صور تفصيلية لسرطان المستقيم مع إمكانية تحديد درجة الورم.

مرنان الأقنية الصفراوية والبنكرياسية (MRCP) هو طريقة غير باضعة تستطيع كشف التوسع القنوي. التضيقات. الحصيات. تغيرات البارانشيم البنكرياسي في التهاب البنكرياس المزمن. والتشوهات الولادية للقناة. مثل انقسام البنكرياس. ورغم أن هذه التقنية في طور التحسن إلا أنها تفشل في إظهار الحصيات الصغيرة للقناة الجامعة (<4ملم) والتضيقات. وقد يكون غير دقيق في تشخيص التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. أما تصوير الأوعية بالمرنان فهي طريقة لإظهار الأوعية الدموية. وتعتبر وسيلة هامة غير باضعة لتقييم المريض الذي يشك بوجود إقفار مساريقي لديه.

## تصوير الأوعية الحشوية

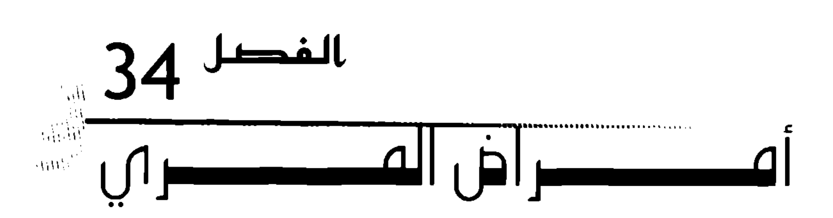
تصوير الأوعية تقنية غازية (باضعة) تتم عن طريق إدخال قثطرة عبر الوعاء الدموي. ثم تحقن المادة الظليلة ضمن الوعاء مع المراقبة بجهاز التنظير الشعاعي لرؤية لمعة الأوعية. تصوير الأوعية الحشوية يستخدم لإظهار وتقييم الأوعية المساريقية في حالات النزف الهضمي وحالات الشك بحدوث إقفار مساريقي. في حالات النزف الهضمي. فإن هذه التقنية حساسة بشكل كافٍ لكشف حالات فقدان الدم التي تصل إلى 1-1.5 مل/دقيقة. وعندما يتم تحديد مكان النزف، يحقن الفازوبرسين (مقبض وعائي) أو يتم إطلاق صمات للوعاء باستخدام وشائع رقيقة أو مادة جيلاتينية للتأكد من الإرقاء. أما في حالات الإقفار المساريقي. يستطيع تصوير الأوعية تحديد مكان التضيق أو الأنسداد الوعائي. يليه محاولة العلاج عن طريق حقن موسعات وعائية أو رأب الوعاء باستخدام البالون. الاستطبابات الأخرى لتصوير الأوعية تتضمن: وضع تحويلة Shunt بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي (TIPS) عند مريض التشمع المصاب بدوالي نازفة شديدة أو حبن معند. والتصميم الكيماوي لأورام الكبد.

## الومضان باستخدام النظائر المشعة

في الوقت الحاضر يعتبر التكنيتيوم 99m ($^{99m}$Tc) النظير المشع الأكثر استخداماً في تصوير السبيل المعدي المعوي. نصف عمره (6 ساعات) وتوافره يجعلانه مناسباً للاستخدام السريري. يستخدم هذا النظير المشع لوسم مواد مختلفة لاستخدامها في التقنيات التصويرية المختلفة. حيث يستخدم الكبريت الغرواني الموسوم وكريات الدم الحمراء الموسومة في تحري النزف الهضمي الفعال. كريات الدم الحمراء يتم الحصول عليها من المريض ثم يتم استخدامها لحمل هذا النظير المشع عبر الجسم: هذه الطريقة تستطيع كشف حالات النزف البسيطة التي يصل ضياع الدم فيها إلى 0.05-0.4 مل/د. ومع ذلك فإن تحديد مكان النزف بهذه الطريقة أقل دقة مقارنة مع تصوير الأوعية. عادة ما

يجرى الومضان قبل تصوير الأوعية وذلك لإثبات وجود نزف فعال قبل تعريض المريض إلى دراسة أكثر هجومية (باضعة) وأقل حساسية. إن الومضان باستخدام كريات الدم الحمراء الموسومة بالتكنيتيوم يمكن أن يستخدم أيضاً لتشخيص الأورام الوعائية الكبدية مع دقة تصل إلى 100٪ تقريباً.

ومضان المرارة باستخدام مستحضر الايمينودياسيتيك أسيد الموسوم بالتكنيتيوم 99m (IDA) هو أكثر دراسات الكبد المجراة من حيث الشيوع في الطب النووي. يلتقط النظير المشع بواسطة الكبد، ثم يفرز إلى الصفراء، ويعبر عبر الشجرة الصفراوية إلى المرارة والعفج. إن فشل ارتسام المرارة خلال ومضان الكبد الصفراوي باستخدام IDA قد يشير لوجود التهاب مرارة حاد تالي لانسداد القناة المرارية بواسطة حصاة. رتج ميكل قد يسبب آلاماً بطنية ونزف، ويصعب إظهاره بواسطة التنظير أو التصوير الشعاعي المعتاد. إن المادة $^{99m}$Tc-pertechnetate لها ميل شديد تجاه المخاطية المعدية ولذلك يتم استخدامها لإظهار وجود هذا التشوه الولادي.



# الفصل 34
# أمراض المري

يبدو المري كعضو بسيط. وله وظيفة واحدة. نقل الأطعمة والسوائل المتناولة إلى المعدة. وهذا يتحقق بواسطة نمط من الحركة متناسق بشدة. مترافق مع حواجز دفاعية تمنع مفرزات المعدة من الدخول إلى المري والبلعوم. اضطراب هذه الفعاليات يمكن أن يؤدي إلى أعراض مزعجة تعد من أشيع أسباب بحث المرضى عن المشورة الطبية.

## الوظيفة الطبيعية للمري

المري عبارة عن أنبوب عضلي مجوف مصمم ليقوم بنقل المواد المأكولة من الفم إلى المعدة بطريقة متناسقة. يتكون المري من عضلات مخططة (الثلث العلوي) وعضلات ملساء (الثلثين السفليين). يوجد للمري معصرتين. العلوية تنفتح لتسمح للقمة بالمرور إلى المري ثم تنغلق بسرعة لمنع ارتشاف هذه المواد إلى الرغامى. أما المعصرة المريئية السفلية تنفتح عند بداية البلع وتبقى مفتوحة حتى مرور اللقمة إلى المعدة. ثم تنغلق لمنع حدوث قلس لمحتويات المعدة إلى المري.

إن عملية البلع تبدأ عندما يقوم اللسان بدفع اللقمة الممضوغة إلى البلعوم الفموي الخلفي. وخلال المرحلة التالية من البلع. تحدث عدة عمليات:

- يرتفع الحنك اللين للأعلى لإغلاق البلعوم الأنفي.
- تقوم الفلكة (لسان المزمار) بإغلاق الحنجرة، لمنع مرور الطعام إلى الرغامى.
- تسحب الحنجرة للأعلى لتسهيل فتح المري.
- ترتخي المعصرة المريئية العلوية.
- تبدأ المصرات البلعومية بالإنقباض لدفع اللقمة إلى المري.

متى ما دخلت اللقمة إلى المري. يتم دفعها للأسفل بواسطة سلسلة من التقلصات المتناغمة (حركة تمعجية أولية). حركية المري تتواسط بواسطة نواقل عصبية موضعية تتحرر من العصبونات المعوية. إن تقلص القطعة المريئية فوق اللقمة يحدث بواسطة الأستيل كولين، أما ارتخاء القطعة المريئية أسفل اللقمة فيتواسط بكل من آكسيد النيتريك والببتيد المعوي الفعال وعائياً VIP.

## أعراض الأمراض المريئية

***اللذع (الحرقة).*** وهو من أشيع أعراض أمراض المري، ويحدث عند 44٪ من الأمريكيين مرة واحدة على الأقل بالشهر. حوالي 10٪ من الأشخاص في الولايات المتحدة يعانون من اللذع يومياً. غالباً ما يتم وصف هذا العرض على أنه الشعور بالحرقة في منطقة الشرسوف. وأن هذه الحرقة تصعد للأعلى باتجاه الصدر. غالباً ما يقوم المريض بتحريك يده للأعلى والأسفل ما بين الرهابى والزاوية القصية أثناء وصفه لهذا العرض. ولأن اللذع من العلامات الأساسية للقلس المعدي المريئي. فإنه يميل للحدوث بعد الوجبات، أو عند استلقاء المريض. أو زيادة الضغط داخل البطن (الانحناء، الحمل). هناك أنواع معينة من الطعام مثل البهارات، الدهون، والشوكولاته تحدث أيضاً اللذع. الأعراض غالباً ما تخف بشكل مؤقت بواسطة مضادات الحموضة. اللذع قد يترافق مع قلس لسوائل مرة أو حامضة إلى القسم الخلفي من الحلق، أو مع إنتاج مفرط للعاب (وهذا ناجم عن منعكس مبهمي يحدث بسبب وجود الحمض بالمري).

***عسر البلع.*** وهو الشعور بصعوبة البلع، حيث يقول المريض بأن اللقمة تعلق في حلقه أو أنها تمر ببطء نحو الأسفل. وعلى الرغم من أن المريض يشير إلى عنقه أو صدره لتحديد المكان الذي يشعر فيه بالغصة، إلا أن هذا التحديد يتماشى بشكل ضعيف مع مكان الانسداد الحقيقي. عسر البلع قد ينجم عن انسداد ميكانيكي للمري، التهاب في مخاطية المري، أو شذوذ في حركية المري.

***البلع المؤلم.*** ويجب أن يفرق عن عسر البلع، لأنه يمكن أن يكون مفتاحاً هاماً لسببيات اضطراب البلع. البلع المؤلم غالباً ما يترافق مع التهاب المري الإنتاني، أو قرحات المري الدوائية، وهو نادر الحدوث في حالات التهاب المري بسبب الحمض.

***الألم الصدري.*** وهو قد يكون أيضا علامة لأمراض المري. أشيع الأسباب هي القلس المعدي المريئي أو اضطراب حركية المري. ولسوء حظ الأطباء فإن أعراض الألم الصدري المريئي أو القلبي تتشابه فيما بينها وذلك بسبب المسارات العصبية المتشاركة في نقل الإحساس بالألم من هذه الأعضاء. المظاهر الوصفية لخناق الصدر قد تحدث في الألم الصدري الناجم عن القلس بما في ذلك الانتشار إلى العنق والفك، وتحسن الألم عند إعطاء النيترات (والتي تخفف حركية المري)، وظهور الأعراض عند الجهد. الألم الصدري الذي يوقظ المريض من النوم،

غير شائع في الأمراض القلبية الحقيقية. وبالتالي فهو يوجه نحو اضطرابات المري مثل الألم الذي يخف عند إعطاء مضادات الحموضة أو الألم الذي يستمر لعدة ساعات بدون أي أعراض مرافقة. سبب الألم الصدري المريئي المنشأ يعتقد غالباً أنه استجابة لتقلص المري، ولكن معظم المعلومات الحديثة تقترح أن القلس المعدي المريئي هو المسؤول عن معظم الحالات.

## داء القلس المعدي المريئي

هذا الداء يعتبر أشيع اضطرابات المري، حيث يحدث أعراضاً متقطعة من اللذع عند حوالي نصف السكان، وأعراضاً يومية عند 15٪ من سكان الولايات المتحدة. وهو مسؤول عن 10-12 بليون دولار تصرف سنوياً بشكل مباشر لعلاجه، كما أن الأدوية المضادة للإفراز الحمضي المستخدمة لعلاجه تعتبر أشيع الأدوية التي يتم وصفها في الولايات المتحدة.

### الإمراضية

يحدث داء القلس المعدي المريئي عندما تغسل مخاطية المري بواسطة المفرزات المعدية الحاوية على الحمض. في الحالة الطبيعية. توجد عدة آليات دفاعية للإقلال من تعرض المري للحمض. أهم هذه الآليات هي المعصرة المريئية السفلية والتي تبقى مغلقة ما بين البلعات، فتفصل بذلك ما بين الحيز المريئي والحيز المعدي. عند نسبة قليلة من المرضى تكون هذه المعصرة ضعيفة المقوية. ولكن الشذوذ الأكثر مشاهدة عند هؤلاء المرضى هو زيادة في ارتخاءات المعصرة السفلية العابرة. هذه الارتخاءات العابرة تحدث عند جميع الأشخاص، ولكن عند مرضى داء القلس المعدي المريئي يكون تواتر هذا الارتخاءات أكبر بكثير، مما يؤدي لتعرض المري الزائد إلى الحمض. وجود الفتوق الفرجوية يساهم باضطراب وظيفة المعصرة المريئية السفلية عن طريق إزالة هذه الفتوق للتأثير المقبض الإضافي لسويقة الحجاب الحاجز. لذلك تعتبر الفتوق الفرجوية من المشاهدات الشائعة جداً عند هؤلاء المرضى. ومع ذلك قد يحدث كل من القلس المعدي المريئي والفتق الفرجوي كل منهما بشكل منفصل عن الآخر. من العوامل الأخرى التي تساهم في حماية المري نذكر:

- إفراز البيكربونات في المري.
- حركية المري. موجود الحمض بالمري يحرض حدوث تقلصات (تدعى التمعجات الثانوية) تعمل على دفع المواد القلسية للأسفل. إن مرضى الاضطرابات الحركية لا يستطيعون دفع المواد القلسية للمعدة، مما يزيد من تعرض المري للحمض وظهور أعراض داء القلس المعدي المريئي.
- اللعاب. البيكربونات الموجودة باللعاب تساعد على تعديل الحمض القالس. لذلك فإن مرضى تناذر الجفاف Sicca، لديهم معدل عالي لحدوث أعراض داء القلس المعدي المريئي.

### المظاهر السريرية

يعتبر اللذع العرض الرئيسي في داء القلس المعدي المريئي، وفي حال وجوده، يتم تشخيص هذا الداء بسهولة. الشكوى من قلس مواد مرة الطعم أو ماء حامض تزيد من دقة التشخيص. ولكن هذه الأعراض ليست موجودة دائماً. في بعض الحالات، تظهر أعراض غير وصفية عند المرضى دون وجود قصة إصابة باللذع. معظم حالات الألم الصدري غير القلبي المنشأ (والتي تقلد أعراض الخناق) تعزى إلى داء القلس المعدي المريئي. إضافة لذلك هناك عدة أعراض مثل السعال المزمن، الربو، بحة الصوت، التهاب الحلق المزمن، والشعور بالغصة يمكن أن تكون ناجمة عن قلس معدي مريئي خفي.

### التشخيص

يتم تشخيص هذا الداء على الأغلب اعتماداً على الصورة السريرية عند مرضى لديهم أعراض وصفية. لا يعتبر التنظير الهضمي وسيلة حساسة لتشخيص هذا الداء لأن 15٪ فقط من مرضى القلس المعدي المريئي سوف يكون لديهم دلائل تنظيرية على وجود التهاب المري. مع ذلك، فإن التنظير الهضمي مفيد في التعرف على اختلاطات هذا الداء، مثل القرحات المريئية، التضيقات، ومري باريت، التصوير الشعاعي باستخدام الباريوم للقسم العلوي من الجهاز الهضمي قد يظهر وجود القلس للمادة الظليلة، ولكن هذه الصورة، أيضاً قليلة الحساسية كوسيلة تشخيصية لهذا الداء. في حال كان تشخيص هذا المرض موضع تساؤل (بسبب وجود أعراض لا وصفية أو وجود مرض آخر مرافق، فإن الاختبار التشخيصي المناسب هو اختبار PH السائر ambulatory خلال 24 ساعة. حيث يدخل مسبار (بروب) أنفي معدي إلى المعدة، ويقوم محول (ترجام) transducer بمراقبة PH المري بشكل مستمر أثناء ممارسة المريض لروتين حياته المعتاد. الهجمات العرضية يتم تسجيلها في مذكرة ثم تقارن مع قيم PH المسجلة في نفس الوقت. وعلى الرغم من أن مراقبة PH هي أكثر الوسائل دقة لتشخيص داء القلس المعدي المريئي، فإنه لا يستخدم غالباً، لأن المعالجة التجريبية بمضادات الإفراز والتي تؤدي لزوال الأعراض تعتبر مشخصة، وغالباً ما تستخدم بدلاً من طريقة معايرة PH المكلفة والباضعة.

### المعالجة

يوجد العديد من الخيارات العلاجية لهذا الداء، ولقد تم تلخيصها في الجدول 34-1. تبدأ المعالجة بتعديل نمط الحياة مما يساهم في الإقلال من معدل حدوث القلس. هذه الاجراءات غالباً لا تنجح بشكل تام، ومعظم المرضى يحتاجون لإضافة المعالجة الدوائية حتى تخف أعراضهم. إن الفيزيولوجية المرضية المسؤولة عن حدوث هذا الداء هي بشكل أساسي الاضطراب في حركية المعصرة المريئية السفلية، ولكن المعالجات الحالية الموجهة لزيادة الحركية لم تحقق النجاح المأمول. بعض الأدوية مثل الميتوكلوبراميد استخدمت لمعالجة الداء القلسي المعدي المريئي، لكن بفعالية محدودة وأعراض جانبية هامة. لذلك فإن الركن الأساسية لمعالجة هذا الداء يعتمد على الأدوية المعدلة أو المثبطة للحمض، حيث تقوم بتعديل أو تثبيط إفراز الحمض من المعدة وتجعل المواد القلسية أقل تخريشاً لمخاطية المري. إن مضادات الحموضة مثل كربونات الكالسيوم. والمركبات الحاوية على الماغنزيوم. الألومينوم تحقق تخفيف سريع ولكن مؤقت للأعراض. أما تخفيف الأعراض المستمر فيتحقق أفضل ما يمكن باستخدام حاصرات مستقبلات الهيستامين 2، ومثبطات مضخة البروتون. مضادات الحموضة وحاصرات مستقبلات الهيستامين 2 سواء لوحدهما أو بالمشاركة ما بينهما يحققان تخفيف عاجل وفعال للأعراض عند معظم المرضى الذي تتراوح أعراضهم ما بين الطفيفة إلى المتوسطة. أما مثبطات مضخة البروتون فتعتبر الأدوية الأكثر قوة في السيطرة على أعراض الداء

**الجدول 34–1 معالجة الداء القلسي المعدي المريئي.**

**الوسائل البسيطة (نمط الحياة)**

- رفع رأس السرير
- تجنب الأطعمة والسوائل قبل النوم بـ 2-3 ساعات.
- تجنب الأطعمة الدهنية والغنية بالبهارات.
- تجنب التدخين، الكحول.
- إنقاص الوزن
- السوائل المضادة للحموضة (هيدروكسيد الألومينوم، هيدروكسيد الماغنزيوم) 30 مل بعد 30 دقيقة من الطعام وقبل النوم.

**الأعراض المستمرة**

- *بدون التهاب مري*
- مضاد الحموضة حمض الجينيك (10 مل بعد الطعام بـ 30 دقيقة وقبل النوم).
- الميتوكلوبراميد (10 ملغ –4 مرات باليوم)
  أو السيزابريد (10 ملغ -4 مرات باليوم)
- حاصرات مستقبلات H2
  السيميدتيدين 400 ملغ مرتين يوميا.
  الرانيتيدين 150 ملغ مرتين يومياً.
  الفاموتيدين 20 ملغ مرتين يومياً.
  النيزاتيدين 150 ملغ مرتين يومياً.
- *مع التهاب مري*
- حاصرات مستقبلات H2 جرعة معتادة أو مضاعفة حسب شدة الأعراض.
- حاصرات مستقبلات H2 مع الميتوكلوبراميد.
- مثبطات مضخة البروتون.
  الأوميبرازول، 20 ملغ صباحاً.
  اللانسوبرازول، 30 ملغ صباحاً.
- جراحة مضادة للقلس.

القلسي المعدي المريئي عند أكثر من 85٪ من المرضى وذلك بواسطة جرعة واحدة أو اثنتين يومياً. مع ذلك فإن بدء التأثير لهذه الأدوية يكون متأخراً، ويجب أن تعطى هذه الأدوية صباحاً قبل الوجبة الأولى (وساعة قبل العشاء في حال إعطاءها على جرعتين). لذلك، فهي أكثر فعالية عند استخدامها بغرض العلاج والوقاية عند مرضى الداء القلسي المعدي المريئي ذوي الأعراض المتوسطة إلى الشديدة.

## عقابيل داء القلس المعدي المريئي

الاختلاطات الشائعة تتضمن التهاب المري، التقرح، وتضيق المري. التضيق يتظاهر بشكل وصفي على شكل عسر بلع مترقي للأطعمة الصلبة، وغالباً ما يحتاج لتوسيع بالتنظير لتخفيف الانسداد، يليه معالجة مكثفة مضادة للإفراز لمنع النكس.

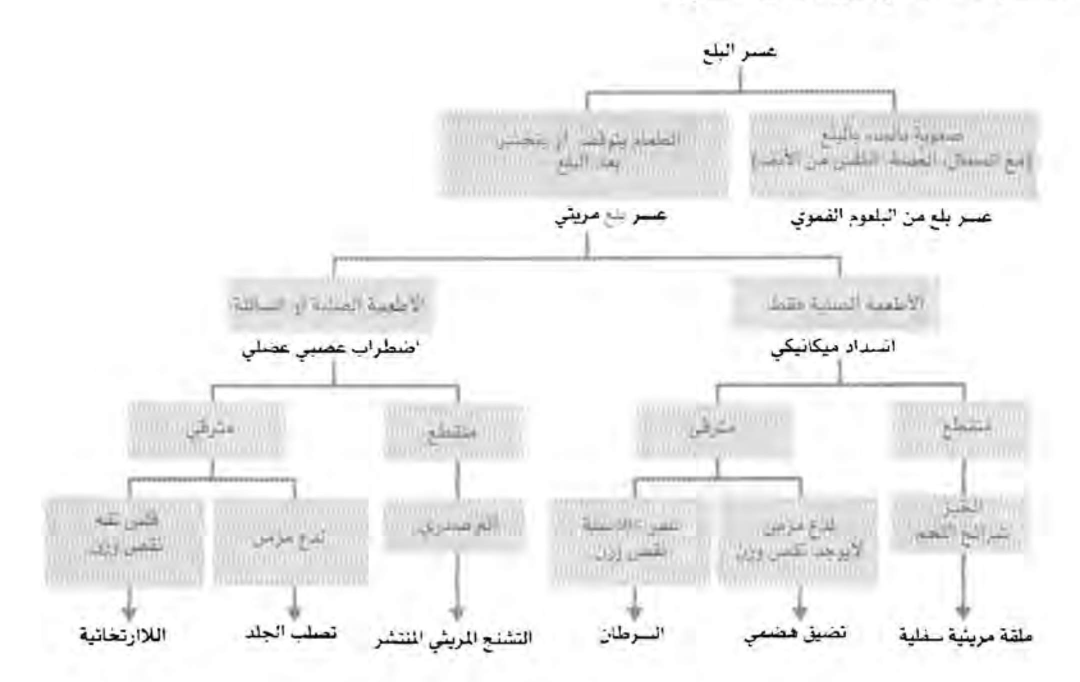
### مري باريت

وهو حالة يحدث فيها حؤول للمخاطية الشائكة للمري بحيث تصبح ظهارية عمودية مع خصائص مشابهة لمخاطية الأمعاء (خلايا globlet وخلايا pancth). هذه الظهارية المعوية الخاصة يبدو أنها تحدث كنتيجة للتعرض طويل الأمد للحمض، وهي تشاهد عند 5–15٪ من المرضى المجرى لهم تنظير هضمي بسبب أعراض داء قلسي معدي مريئي مزمن. تغيرات باريت قد تكون موضعة في منطقة الوصل المريئي المعدي أو قد تمتد لعدة سنتيمترات للأعلى. الأهمية السريرية لهذه الحالة تعتمد على احتمال حدوث تغيرات تشوئية فيها وبالتالي حدوث السرطانة الغدية. إن خطورة حدوث السرطان في مري باريت تقدر بـ 40–100 ضعف مقارنة مع المري الطبيعي مع خطورة حدوث سرطانة بمقدار 0.5٪ لكل مريض بالسنة. إن كلاً من المعالجة المثبطة أو طي قعر المعدة غير قادرين على تحقيق تراجع في مري باريت. في الوقت الحاضر يوصى بالمراقبة التنظيرية لكل مرضى مري باريت، حيث يجرى التنظير مرة كل سنتين. ويتم أخذ خزعات من مناطق المخاطية غير الطبيعية. إذا كانت نتائج الخزعة درجة منخفضة من عسر التصنع فإنه يتم زيادة تواتر إجراء التنظير. أما في حال وجود تغيرات عسر تصنع عالية الدرجة وتم تأكيدها من طبيب تشريح مرضى آخر، فإن خطورة حدوث سرطانة غدية لاحقاً تصبح أكثر من 25٪ ولابد من وضع الاستئصال الجراحي بالحسبان.

## عسر البلع

يبدأ تقييم المريض الذي يشكو من صعوبة بلع بالتمييز ما بين أعراض البلعوم الفموي والأمراض الحقيقية بالمري. عسر البلع الناجم عن البلعوم الفموي هو اضطراب في بدء عملية البلع ناجم عن مرض عصبي أو عضلي المنشأ، بما في ذلك، داء باركنسون، الفالج، التصلب المتعدد، الوهن العضلي الوخيم، والتصلب الجانبي الضموري. مرضى عسر البلع البلعومي قد يشكون من عدم القدرة على تحريك اللقمة إلى القسم الخلفي من الفم، ويلاحظون تجمع الطعام في الخدين بعد البلع. حدوث السعال أو التقشع أثناء تناول الطعام قد يشير لحدوث استنشاق للطعام. والقلس الأنفي يعد علامة تقليدية لعسر البلع الناجم عن البلعوم الفموي بسبب نقص التناسق للحنك اللين الذي يفشل بإغلاق البلعوم الأنفي أثناء البلع. معالجة عسر البلع الناجم عن البلعوم الفموي تتكون مع معالجة السبب المستبطن (إذا أمكن)، مع معالجة مكثفة للكلام والبلع، حيث نقوم بتعليم المريض عدة تقنيات لتحسين وظيفة البلع لديه.

إما إذا كان عسر البلع مريئي المنشأ، فإن الخطوة التالية هي التفريق ما بين الانسداد الميكانيكي للمري والاضطرابات في حركية المري. المريض الذي لديه اضطراب بحركية المري غالباً ما يصف عسر البلع لديه بأنه يحدث للأطعمة الصلبة والسوائل، بينما مريض الانسداد يحدث لديه عسر بلع مترقي للأطعمة الصلبة حتى المراحل النهائية من الانسداد عندما يصبح المري متضيقاً بشدة وعندها يحدث عسر بلع للسوائل أيضاً. من الملامح التشخيصية الهامة عند مرضى عسر البلع للمواد الصلبة هي: هل عسر البلع متقطع أم مترقي. عسر البلع المتقطع يشير إلى وجود حلقة مريئية أو وترة، بينما عسر البلع المترقي فعلى الأغلب أنه ينجم عن تضيق أو آفة كتلية. التصوير باستخدام الباريوم مفيد في إظهار الآفات السادة للمري. رغم أن التنظير سوف يكون ضرورياً من أجل أخذ الخزعات واحتمال إجراء التوسيع. العديد من أطباء الهضمية يفضلون إجراء تنظير هضمي علوي لتقييم عسر البلع وذلك لتجنب إجراء العديد من الاستقصاءات.




الشكل 34-1. التشخيص التفريقي لعسرة البلع.

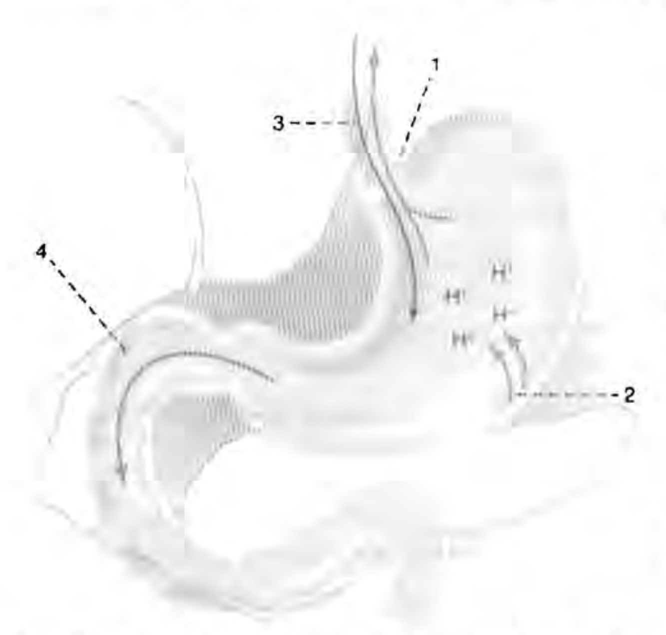
إذا فشلت الدراسة الشعاعية أو التنظير في إظهار آفة سادة، يجب تقييم حركية المري عن طريق قياس ضغط المري. وهو إجراء يتم عن طريق وضع أنبوب أنفي معدي يحوي محول (ترجام) للضغط يتوضع في المري، ويقوم بتسجيل ضغط المري أثناء البلع. وهذا يسمح بتشخيص اضطرابات الحركية مثل اللاارتخائية (الأكالازيا)، التشنج المريئي المنتشر، وغيرها من اضطرابات الحركية اللانوعية. الشكل 34-1 يحوي مخططاً يبين طريقة تدبير مرضى عسر البلع.

## اضطرابات حركية المري.

العديد من المرضى المصابين باضطرابات في حركية المري لديهم اضطراب غير نوعي لا يمكن تحديده بشكل حاسم. مع ذلك يوجد 3 أنواع شائعة من اضطراب حركية المري وهي: تصلب الجلد، التشنج المريئي المنتشر، واللاارتخائية (الأكالازيا). خصائص هذه الأمراض الثلاثة ثم تلخيصها في الجدول 34-2.

### اللاارتخائية (Achalasia)

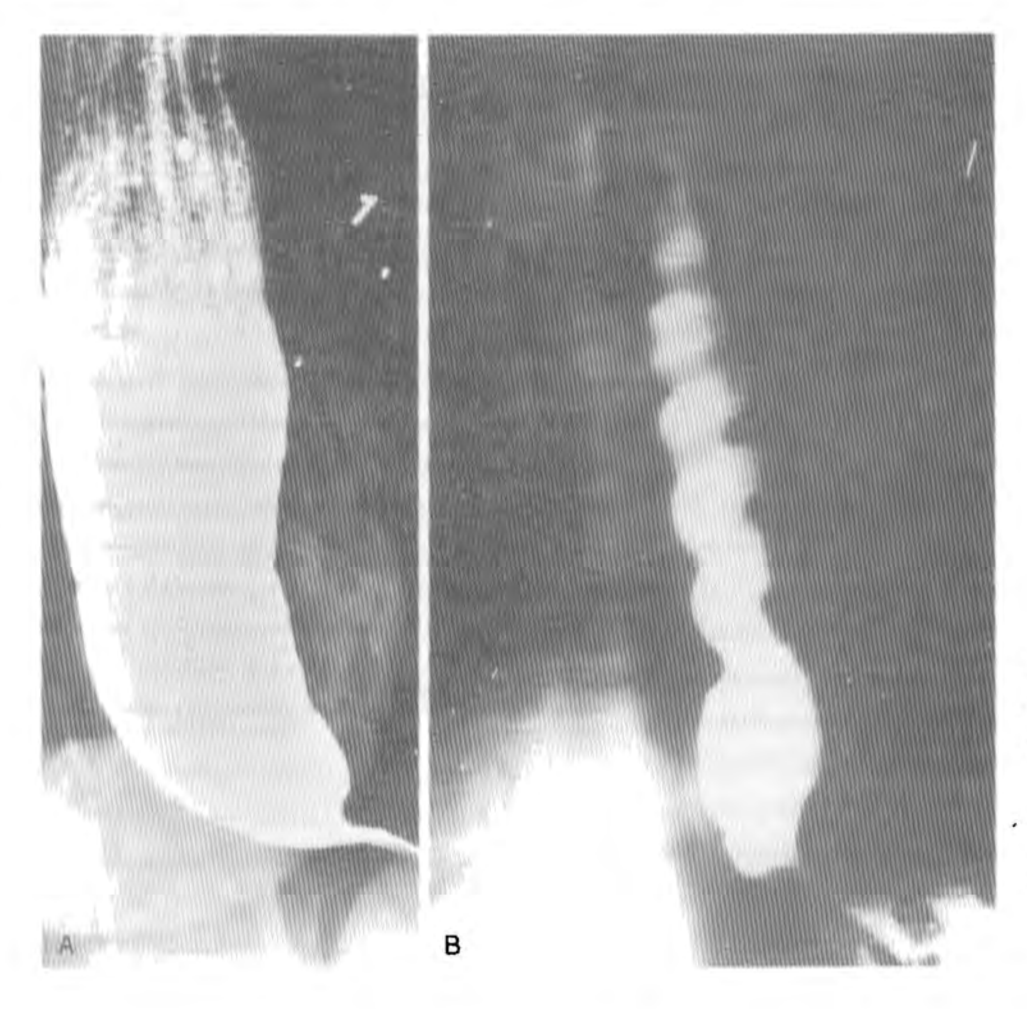
هذا الاضطراب النادر في حركية المري يتصف بوجود معصرة مريئية سفلية متقلصة تفشل بالارتخاء بشكل مناسب أثناء البلع، مع مري متوسع فاقد للحركية. هذا الاضطراب ينجم عن تنكس في عصبونات ضفيرة myentrie في المري وفي نوى المبهم المغذية للمري. مريض اللاارتخائية يتظاهر بشكل وصفي بعسر بلع مترقي مع نقص وزن. كذلك يعاني بشكل شائع من الألم الصدري وقلس للطعام غير المهضوم. يتم التشخيص عن طريق قياس ضغط المري، الذي يظهر وجود معصرة مريئية متقلصة بإحكام وتفشل بالارتخاء أثناء البلع، مع ضعف شديد أو غياب للحركات التمعجية في جسم المري. يستطب إجراء تنظير هضمي علوي لنفي وجود آفة سادة في أسفل المري أو فؤاد المعدة، والذي قد يقلد أعراض اللاارتخائية. التصوير الشعاعي باللقمة الباريتية عند هؤلاء المرضى يظهر النموذج الوصفي لهذه الآفة كما هو موضح في الشكل 34-3، حيث يشاهد مري متوسع بشدة يستدق بالأسفل على شكل منقار الطائر مما يقترح بشدة تشخيص




الشكل 34-2 الأمراضية في الداء القلبي المعدي المريئي. (1) تأذي المعصرة المريئية السفلية - ضغط منخفض أو ارتخاء عابر متكرر للمعصرة المريئية السفلية. (2) فرط إفراز الحمض. (3) نقص إزالة الحمض الناجم عن اضطراب الحركات التمعجية بالمري أو نقص إنتاج اللعاب. (4) تأخر الإفراز المعدي أو القلس العفجي المعدي للأملاح الصفراوية والخمائر البنكرياسية.

الجدول 34–2. الاضطرابات الحركية للمري.

| | اللاارتخائية | تصلب الجلد | التشنج المريئي المنتشر |
|---|---|---|---|
| الأعراض | عسر بلع<br>قلس لمواد غير حامضية | داء قلس معدي مريئي<br>عسر بلع | ألم صدري خلف القص (مشابه للخناق)<br>عسر بلع مع ألم |
| المظهر الشعاعي | مري متوسع، مملوء بالسوائل<br>تضيق على شكل منقار الطائر بالأسفل | مري فاقد للحركات التمعجية<br>قلس حر<br>تضيق هضمي | تقلصات متزامنة غير متناسقة |
| موجودات قياس الضغط | | | |
| . المعصرة السفلية | ضغط عالي أثناء الراحة<br>ارتخاء غير كامل أو غير طبيعي أثناء البلع | ضغط منخفض أثناء الراحة | ضغط طبيعي |
| . جسم المري | بعد البلع تقلصات متزامنة، منخفضة المدى | تقلصات تمعجية منخفضة المدى أو غياب التقلصات | بعض الحركات التمعجية<br>تقلصات غير تمعجية متزامنة ومنتشرة وأحياناً عالية المدى |




**الشكل 34–3.** المظاهر الشعاعية لمرض اللاارتخائية. A: التشنج المريئي المنتشر. B. في اللاارتخائية جسم المري متوسع وينتهي بالأسفل بتضيق على شكل منقار الديك. أما في التشنج المريئي المنتشر فتشاهد عدة تقلصات متزامنة في المري.

اللاارتخائية، ولكنه لا يلغي الحاجة لإجراء التنظير وقياس ضغط المري (الشكل 34–3). المعالجة توجه لفتح المعصرة المريئية السفلية المتقلصة إما بواسطة التوسيع بالبالون، أو جراحياً عن طريق بضع العضلية. يمكن حقن الذيفان البوتوليني أيضاً لإرخاء المعصرة المريئية السفلية، ولكن التحسن عادة ما يكون عابراً ودائماً هناك حاجة لإعادة المعالجة.

## التشنج المريئي المنتشر

هذا الاضطراب في حركية المري عادة ما يتظاهر بهجمات من الألم الصدري وعسر البلع المتقطع لكل من الأطعمة الصلبة والسوائل. قياس ضغوط المري يظهر وجود تقلصات غير تمعجية، غير متناسقة ذات مدى طبيعي أو زائد. هذا الاضطراب صعب المعالجة، لأن العلاج

بالأدوية مثل النيترات وحاصرات قنوات الكلس غالباً ما يبدي فعالية محدودة. أما التوسيع بالبالون للمري أو الجراحة عن طريق إجراء بضع للعضلية فإنهما يترافقان مع التحسن عند نسبة قليلة من المرضى.

## الاضطرابات المريئية الأخرى.

### الحلقات والوترات المريئية

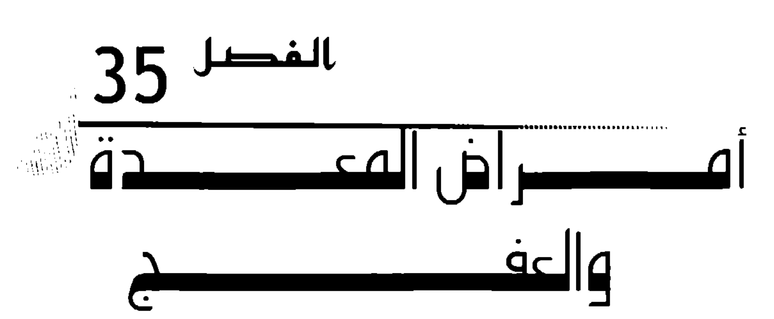
حلقات المري (تدعى أيضاً حلقات تشاتزكي أو حلقات B) هي حلقات من النسيج الليفي تحدث في القسم السفلي من المري وتسبب عسر بلع متقطع للمواد الصلبة. بشكل تقليدي، المريض يشكو من عسر بلع عندما يتناول قطع كبيرة من اللحم أو الخبز (لذلك سميت تناذر شريحة اللحم المنزلية). ما بين هجمات عسر البلع، يذكر المريض وجود بلع طبيعي وبدون أي أعراض مرافقة. أثناء التنظير الهضمي العلوي، تكون الحلقات مرئية في القسم السفلي من المري. وقد تكون جزئية أو كاملة المحيط. المعالجة بالتوسيع باستخدام البالون أو الشمعات تكون فعالة في تخفيف الأعراض، وبعض المرضى يحتاجون لإعادة التوسيع حتى يبقوا خاليين من الأعراض. أما وترات المري فهي مشابهة للحلقات ولكنها تميل للحدوث في القسم القريب من المري. لقد ذكر وجود ترافق ما بين وترة المري وفقر الدم بعوز الحديد (تدعى أيضاً متلازمة بلومر ـ فنسون، أو متلازمة باترسون ـ كيلي).

### أخماج المري

قد يصاب المري بالأخماج، ولكن هذا الأمر غير شائع عند الأشخاص ذوي المناعة الطبيعية. ومع ذلك، تعتبر هذه الأخماج، مصدر أساسي للإمراضية عند المرضى المثبطين مناعياً، مثل مرضى زرع الأعضاء، والمرضى المصابين بفيروس فقد المناعة المكتسبة (HIV)، والمرضى المعالجين بالستيروئيدات. يتظاهر خمج المري بكل من عسر البلع والبلع المؤلم، والأخير يكون هو العرض المسيطر. التهاب المري بالمبيضات غالباً ما يترافق مع سلاق بالفم، ويميل للتظاهر بعسرة بلع مع ألم بسيط أثناء البلع. وله مظاهر وصفية أثناء تنظير المري، خزعات المري تظهر وجود خيطان فطرية. المعالجة بالفلوكونازول عن طريق الفم فعالة جداً بشكل عام. فيروس الحلأ البسيط يحدث عدة قرحات بالمري ويتظاهر سريرياً بألم شديد أثناء البلع. ويعتبر الاسيكلوفير العلاج المختار لهذه الحالة. الحمة مضخمة الخلايا (CMV) تسبب أيضاً تقرحات بالمري وبلع مؤلم. التنظير يظهر عادة قرحة كبيرة مفردة في القسم البعيد من المري. والخزعة غالباً ما تكشف اشتمال inclusion فيروسي مما يؤكد التشخيص. كلاً من الجانسيكلوفير والفوسكارنت فعال في معالجة التهاب المري بهذه الحمة. الإنتان بفيروس HIV يترافق مع تقرحات بالمري وبلع مؤلم.

### التهاب المري الدوائي.

توجد عدة أدوية قادرة على إحداث تقرحات بالمري وذلك في حال بقاءها على تماس مع مخاطية المري لفترة طويلة. أشيع هذه الأدوية التتراسيكلين، محضرات البوتاسيوم، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، سلفات الحديد والباي فوسفونات اليندرونات. المريض يذكر وجود ألم بالشرسوف، ينتشر في بعض الأحيان نحو الظهر، مع عسر بلع وبلع مؤلم. المعالجة توجه نحو الأعراض مع المستحضرات الموضعية التأثير مثل الليدوكائين اللزج الذي قد يكون مفيداً في تخفيف الأعراض. الوقاية من التهاب المري الدوائي تتحقق عن طريق التأكد من أن المريض يشرب كمية كافية من الماء (>120مل) عند تناول هذه الأدوية عن طريق الفم. كذلك ينصح المرضى بعدم الاستلقاء مباشرة بعد تناول الدواء.



# الفصل 35
# أمراض المعدة والعفج

المعدة، والتي هي توسع على شكل ل في السبيل الهضمي. تعمل كخزان للأغذية المتناولة حديثاً وتقوم ببدء عملية الهضم. وبسبب قدرتها التخزينية الكبيرة (1.5-2لتر عند البالغين)، فإن المعدة تسمح بالتغذية المتقطعة. ومتى ما صغر حجم الأغذية الصلبة الموجودة بالمعدة لتتلائم مع الحيز الأصغر مساحة وهو العفج، فإن محتويات المعدة تنطلق باتجاه العفج عبر البواب بعملية واقعة تحت السيطرة. هذا الفصل سيركز على تشريح وفيزيولوجية المعدة والعفج إضافة إلى أشيع الأمراض التي تصيب هذين العضوين.

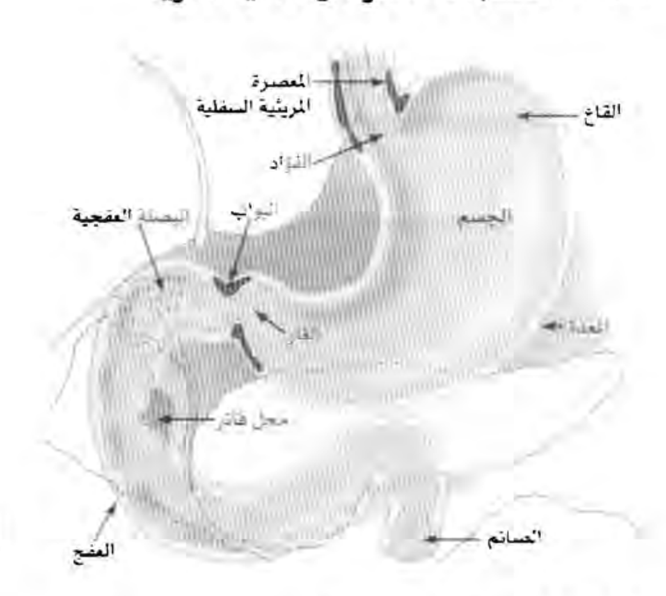
## تشريح المعدة والعفج.

المعدة هي عضو متمادي مع المري بالأعلى، ومع العفج بالأسفل. وهي بنية عضلية ملساء، دائرية، المعصرة المريئية السفلية تتوضع في النهاية السفلية للمري، وتشكل منطقة ضغط عالي، والتي في الحالات الطبيعية تمنع محتويات المعدة من القلس إلى المري. وبشكل مشابه، المعصرة البوابية وهي القسم الأكثر سفلية من المعدة، تلعب دوراً هاماً في سحق trituration الأطعمة الصلبة جزئياً وتكفل مرور الطعام نحو العفج، وتمنع حدوث القلس العفجي المعدي. تقسم المعدة إلى 4 مناطق (الشكل 35-1) الفؤاد، وهو منطقة محددة بشكل ضعيف انتقالية من منطقة الوصل المعدي المريئي إلى قعر المعدة. أما قعر المعدة فله شكل مشابه للقبة يبرز للأعلى فوق مستوى الفؤاد وهو القسم الأكثر علوية من المعدة ويقع على تماس مع قبة الحجاب اليسرى والطحال. أما جسم المعدة فيقع مباشرة أسفل وبشكل مستمر مع القاع، وهو أكبر أقسام المعدة، ويتصف بوجود طيات طولانية تدعى الغضون rugae المعدية. الغار يمتد من الثلمة الزاوية، وهي منطقة ثابتة حادة تفيد كنقطة علام لنهاية جسم المعدة، إلى البواب، أو القناة البوابية، وهي بنية أنبوبية تصل ما بين المعدة والعفج.

الطبقة الداخلية من المعدة هي المخاطية، وتتكون من طبقة ظهارية عمودية. أما تحت المخاطية والتي تقع مباشرةً أسفل المخاطية فهي تشكل هيكل كثيف من الأنسجة الضامة يحوي الخلايا اللمفاوية، البلازمية، والشرينات، الوريدات، والأقنية اللمفية، والضفائر العصبية myenteric. الطبقة النسيجية الثالثة تدعى العضلية الخاصة، وهي عبارة عن تشارك ما بين طبقة داخلية مائلة وطبقة متوسطة دائرية وطبقة خارجية طولانية من العضلات الملساء. المصلية طبقة رقيقة شفافة عبارة عن تمادي للبريتوان الحشوي، وتشكل الطبقة الأخيرة الخارجية لجدار المعدة، التعصيب الذاتي للمعدة يأتي من الجهاز العصبي الودي والجهاز العصبي نظير الودي. الجذع الأمامي والخلفي للمبهم يعطي المعدة التعصيب النظير الودي، بينما الضفيرة الزلاقية والتي تعطي فروعاً تسير مع تفرعات الأوعية تعطي التعصيب الودي للمعدة.

سطح مخاطية المعدة يتكون من طبقة وحيدة من الخلايا الظهارية العمودية الحاوية على المخاط. السطح المغطى يحدث فيه انفلاف للوهدات Pits المعدية، والتي تعمل كممر يصل ما بين غدد المعدة ولمعة المعدة. إن غدد المعدة في المناطق المختلفة من المعدة تتغطى بأنواع مختلفة من الخلايا المتخصصة. المنطقة المفرزة للحمض في المعدة تشاهد في القاع والجسم، حيث توجد فيها الغدد المعدية الحاوية على الخلايا الجدارية المميزة والتي تفرز كلاً من الحمض والعامل الداخلي. هذه الغدد تحوي أيضاً الخلايا الرئيسية الغنية بمولد الأنظيم zymogen، والتي تقوم بتصنيع الببسينوجين. والخلايا الصماوية المعوية المحبة للكرومافين والتي تقوم بإفراز الهيستامين. غدد الغار لديها خلايا صماوية مختلفة، تتضمن الخلايا G المفرزة للغاسترين والخلايا D المفرزة للسوماتوستاتين.

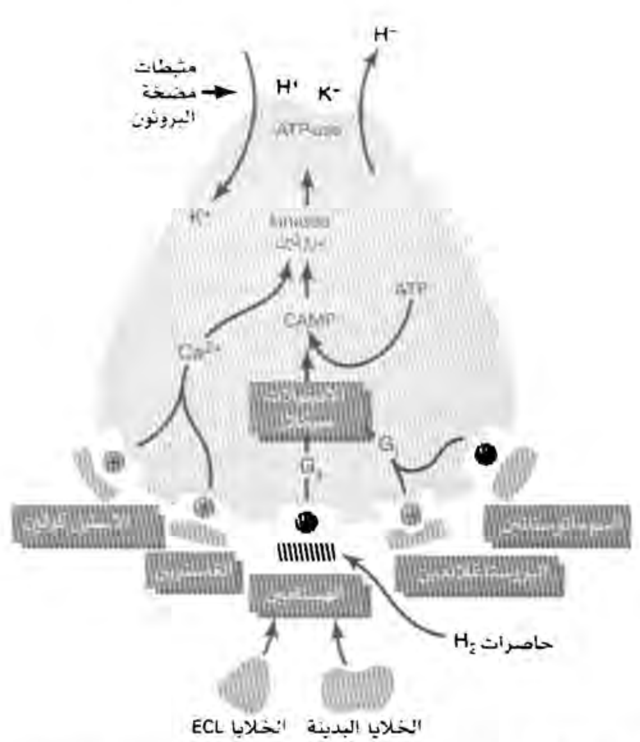
العفج، وهو القسم القريب من الأمعاء الدقيقة، يشكل عروة على شكل C حول رأس البنكرياس ويتمادى مع البواب في الأعلى ومع الصائم في الأسفل. (الشكل 35-1). يقسم العفج إلى 4 قطع. القطعة الأولى من العفج تدعى البصلة العفجية وهي تتصف بسطح لمعي أملس عديم الملامح. أما باقي أقسام العفج فتحوي طيات دائرية مميزة تدعى الثنيات الحلقية، وهي تزيد مساحة السطح المتوافر للهضم. جدار العفج، مثل المعدة، يتكون من عدة طبقات، وهي: المخاطية، تحت المخاطية، العضلية، المصلية. مخاطية العفج مغطاة بخلايا عمودية تشكل الزغابات المحاطة بجريبات crypts ليبركون lieberkuhn. أما تحت المخاطية فتحوي غدد برونر التي تنتج المفرزات الغنية بالبيكربونات والمسؤولة عن معادلة الحمض. تعصيب العفج مشابه لتعصيب المعدة.




**الشكل 35-1.** المناطق التشريحية للمعدة والعفج.

## مفرزات المخاطية المعدية العفجية والعوامل الواقية

على الرغم من أن حمض كلور الماء (HCL) هو المفرز المعدي الأساسي، فإن المعدة تفرز أيضاً الماء، الشوارد ($H^-$، $K^-$، $Na^-$، $CL^-$، $HCO^-_3$)، الخمائر (الببسين والليباز المعدي)، الجليكوبروتينات (العامل الداخلي، والمخاطين) لتساهم في العديد من الوظائف الفيزيولوجية، إن هضم البروتينات والشحوم الثلاثية وعملية الامتصاص المركبة لفيتامين B12 كلها تبدأ في لمعة المعدة. الحمض المعدي يقي أيضاً من حدوث استعمار جرثومي في الأمعاء ومن الإنتانات الجهازية. المعدة عند الإنسان الطبيعي تحوي 1 بليون تقريباً من الخلايا الجدارية التي تقوم بإفراز شوارد الهيدروجين إلى لمعة المعدة، وذلك استجابة لمحرضات فيزيولوجية متعددة. توجد الخلايا الجدارية ضمن الغدد المعدية في منطقة الجسم والقاع، وهي تتحرض لإفراز شوارد الهيدروجين بواسطة 3 مسارات مختلفة: صماوي، نظير صماوي وعصبي (الشكل 35-2). المسار العصبي يشمل تحرر الأستيل كولين من المبهم، الاستيل كولين يقوم بتحريض إنتاج شوارد الهيدروجين من الخلايا الجدارية بواسطة مستقبلات موسكارينية $M_3$. أما المسار نظير الصماوي فيتم عن طريق تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة والخلايا الصماوية المعوية المحبة للكرومافين الموجودة في المعدة. الهيستامين يرتبط مع مستقبلات $H_2$ النوعية في الخلايا الجدارية فينشط الأدينيلات سيكلاز والتي بدورها تؤدي لزيادة مستوى cAMP وبالتالي زيادة في إنتاج شوارد الهيدروجين. أما المسار الصماوي فيتشكل عن طريق تحرر الغاسترين من خلايا G في البواب. هذا الغاسترين يقوم بتحريض إنتاج شوارد الهيدروجين بشكل مباشر من الخلايا الجدارية وبشكل غير مباشر عن طريق تحريض إفراز الهيستامين من الخلايا المحبة للكرومافين. مضخة البروتون (خميرة $H^+K^-$ ATPasc) والمتوضعة على السطح القمي للخلايا الجدارية تعتبر الخطوة النهائية لإفراز الحمض. عروة التلقيم الراجع السلبي تسيطر على كل من تحرر الغاسترين وإفراز الحمض. مما يمنع فرط الإفراز الحمضي ما بعد الطعام. السوماتوستاتين يتم




**الشكل 35-2.** رسم توضيحي لإفراز الحمض من الخلايا الجدارية. كل ناقل له مستقبل نوعي يتوضع على السطح الخارجي للخلايا الجدارية. تحريض هذه المستقبلات يؤدي لتفعيل جهاز الرسول الثاني داخل الخلية. الاستيل كولين والغاسترين يحرضان تراكم الكلس داخل الخلوي. بينما الهيستامين يجعل البروتين المحرض G يقوم بتفعيل الأدينيلات سيكلاز والتي بدورها تولد cAMP. هذا الرسول داخل الخلوي يقوم بتنشيط البروتين كيناز، والذي ينشط بدوره مضخة البروتون ($H^-$,K ATPase) والتي تتوضع على السطح القمي للخلايا الجدارية والتي تقوم بإفراز شوارد الهيدروجين بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم. البروستاغلاندين والسوماتوستاتين يثبطان وظيفة الخلايا الجدارية عن طريق الارتباط مع المستقبلات التي تعمل عبر البروتين G المثبط (Gi) لتثبيط الادينيلات سيكلاز. الأسهم الطويلة تشير إلى مواقع عمل الأدوية المختلفة التي تثبط الإفراز الحمضي. ECL: الخلايا الصماوية المعوية المحبة للكرومافين.

إنتاجه بواسطة الخلايا D الموجودة في جسم وقعر المعدة، ويقوم بتثبيط تحرر الغاسترين من الخلايا G، وقد يقلل أيضاً من إفراز الحمض من الخلايا الجدارية و تحرر الهيستامين من الخلايا الصماوية المحبة للكرومافين. الحمض ضروري لتحويل مولد الببسين المفرز من الخلايا المعدية الرئيسة إلى الببسين، وهي خميرة حالة للبروتين تكون غير فعالة عندما تكون قيم PH>4. الخلايا الجدارية تفرز أيضاً العامل الداخلي وهو عبارة عن غليكوبروتين يرتبط مع فيتامين B12 المتناول ليسمح بامتصاصه في القسم النهائي من الدقاق.

توجد عدة آليات تقوم بدور واقي للمخاطية المعدية، المخاط والبيكربونات، العوامل الدافاعية ما قبل الظهارية، يشكلان الخط الأول للدفاع عن المخاطية. المخاط يشكل طبقة ثابتة تمنع الانتشار الراجع لشوارد الهيدروجين وتزلق المخاطية ويحمي من الأذيات الميكانيكية، ويحافظ على مدروج PH واضح ما بين لمعة المعدة وسطح الخلايا الظهارية. العوامل الدفاعية الداخلية للظهارية، مثل الهجرة والتكاثر، تؤدي إلى إعادة تجديد سريعة ومستمرة للمخاطية

وتكفل استمرارية المخاطية وتمام الاتصالات المحكمة ما بين الخلايا. أما العوامل الدفاعية تحت الظهارية، مثل الجريان الدموي الكافي للمخاطية، تشكل خط الدفاع الثاني وتلعب دوراً أساسياً في الحفاظ على بيئة ذات قيم PH طبيعية وبالتالي تضمن سلامة المخاطية المعدية العفجية.

## الفيزيولوجية الحركية للمعدة والعفج

اعتماداً على الخصائص الفيزيولوجية والوظيفية للمعدة، يمكن تقسيمها إلى قسمين وظيفيين. القسم القريب من المعدة (القاع والثلث القريب من الجسم) والذي يعمل كخزان للأطعمة المتناولة حديثاً، بينما القسم البعيد من المعدة يقوم بطحن ومزج وغربلة الجزيئات الطعامية. العضلات الملساء للقسم القريب من المعدة لها تقلصات وصفية تسمح للمعدة بالتلائم، حيث يرتخي القاع كاستجابة للطعام والماء القادم، مع زيادة طفيفة بالضغط داخل المعدة، وهذه الخاصية الفريدة تفقد بعد عمليات قطع المبهم الجذعي أو القسمي. وعلى النقيض من ذلك، فإن القسم البعيد من المعدة يحدث تقلصات عالية المدى تنشأ من ناظم خطا موجود عند القسم المتوسط للانحناء الكبير للمعدة. وعلى عكس القلب فإن الفعالية الكهربائية للمعدة يتم تنظيمها وانتشارها بواسطة آليات عضلية المنشأ تخفف وتلطف بواسطة دارة منظمة ضمن الجهاز العصبي المعوي وتتأثر بالتعصيب الخارجي والهرمونات الجائلة.

الأحداث الحركية في المعدة والعفج تختلف بشدة ما بين حالة الصيام والطعام. أثناء الصيام، الفعالية الحركية للمعدة تتصف بنموذج من التقلصات الطورية تعرف باسم المعقد الحركي المهاجر MMC. إن MMC يقوم بتنظيف المعدة والأمعاء الدقيقة من جزيئات الطعام غير المهضومة، المخاط، الخلايا الظهارية المتخشرة Sloughed، وبالتالي فهي تدعى مدبرة شؤون المنزل الخاصة بالسبيل المعدي المعوي. MMC تبدأ في المعدة وتهاجر للأسفل على طول الأمعاء الدقيقة وذلك خلال فترة زمنية تتراوح ما بين 84-112 دقيقة. مباشرة بعد تناول الطعام، الفعالية الحركية للمعدة والأمعاء الدقيقة تتغير من نموذج الصيام إلى نموذج الطعام. خلال هذه المرحلة تحدث فعالية تقلصية غير منتظمة تستمر لفترات مختلفة اعتماداً على محتويات الوجبة، وتقوم بدفع المواد المهضومة نحو القسم البعيد.

إفراغ المعدة للوجبة الصلبة السائلة يتضمن فعاليات متناغمة لمختلف مناطق المعدة مع تلقيم راجع من الأمعاء الدقيقة. إفراغ المعدة يعتمد أيضاً على الخصائص المتعددة للمادة المتناولة، بما في ذلك محتويات وحجم الوجبة، بالإضافة إلى الخواص الفيزيائية والغذائية. تفرغ السوائل من المعدة بمعدل خطي نسبياً اعتماداً على الفوارق ما بين المقوية المتشكلة في القسم القريب من المعدة والمقاومة الموجودة في البواب. أما الجزء الصلب من الوجبة يتم دفعه بعد ذلك بواسطة التقلصات المعدية نحو البواب، حيث تقوم تقلصات عالية المدى بسحن triturate المواد الصلبة عبر قوى فيزيائية وجازة سائلة. ومتى ما تم إنقاص حجم الجزيئات الطعامية الصلبة إلى 1-2 ملم يتم إفراغها إلى البواب. أما الجزيئات الأكبر فتدفع بالقوة بشكل متكرر وتعاد إلى القسم البعيد من المعدة بواسطة مخرج المعدة المسدود وذلك حتى تستطيع القوى الجازة السائلة والهضم الكيماوي سحنها.

## التهاب المعدة

### التظاهرات السريرية

التهاب المعدة هو التهاب غير نوعي لسطح المخاطية المعدية. سريرياً، أشيع 3 أسباب لحدوث التهاب المعدة هي: الهيليكوباكتر البوابية، الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية (NSAID)، وتغيرات المخاطية المتعلقة بالشدة.

#### *الهيليكوباكتر البوابية*

وهي عصيات منحنية، مسوطة، سلبية الغرام، تشاهد فقط في ظهارية المعدة أو الظهارية الحؤولية المعدية. وهي أكثر الأخماج الجرثومية شيوعاً في العالم، حيث يقدر أن نصف عدد السكان في العالم أصيبوا بهذا الخمج. هذه الجرثومة تسبب بشكل واضح التهاب معدة نسيجي. وتشاهد عند 50-95٪ من مرضى القرحات المعدية العفجية. ومع ذلك، فقط عدد قليل من مرضى التهاب المعدة بهذه الجرثومة يحدث لديهم داء هضمي قرحي أو سرطان معدة. في الدول الغربية، توجد علاقة واضحة ما بين السن وانتشار المرض عند الأشخاص الطبيعيين، حيث ترتفع نسبة الإصابة من 10٪ عند الأشخاص الأصغر من 30 سنة، إلى 60٪ عند الأشخاص الأكبر من 60 سنة. وطريق الانتقال يبدو أنه عن طريق براز - فم. التحسن الحاصل في وسائل الصرف الصحي ومعايير الحياة، أدى إلى انخفاض في معدل الخمج. إن تشكل المستعمرات الجرثومية للهيليكوباكتر أكثر شيوعاً عند الأشخاص ذوي المكانة الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة. في الدول النامية، الخمج شائع بكثرة، وأكثر من 80٪ من السكان الأكبر من 20 سنة مصابين بالخمج. الخمج بالهيليكوباكتر البوابية يمتد مدى الحياة بشكل وصفي ما لم تعطى المعالجة المضادة للجراثيم.

الهيليكوباكتر البوابية تقيم في طبقة المخاط المغطية للظهارية المعدية، وهي تمتاز بأنها عضية غير غازية. العوامل الهامة المتعلقة بقدرة هذه الجرثومة على الاستيطان في المعدة تتضمن حركيتها، إنتاجها لليورياز، والالتصاق الجرثومي. الأمونيا الناجمة عن البولة بواسطة اليورياز المفرز من هذه الجرثومة، تقوم بمعادلة الحمض مما يؤمن وسط نموذجي تستطيع العيش فيه. كما أنها تملك القدرة على الارتباط بشكل نوعي مع ظهارية المعدة، وهذا يحميها من الانطراح أثناء عمليات التجدد الخلوي وإفراز المخاط أو أثناء حركة المعدة. كما أنها يمكن أن تحدث أذية بالأنسجة. إن إنتاج الدهن عديد السكريات، العوامل المنشطة للكريات البيض، وبروتينات CagA، VacA يترافق مع التأثيرات السمية، الالتهاب، وتحريض السيتوكين، الاستيطان يسبب التهاب حاد ومزمن يتكون من العدلات، الخلايا البلازمية، خلايا T، والبالعات مترافقة مع درجات متفاوتة من الأذية للخلايا الظهارية، وكل ذلك يتراجع بعد المعالجة.

وعلى الرغم من أنه من المستحيل التنبؤ بالنتيجة النهائية للخمج بالهيليكو باكتر البوابية، فإن التظاهرات السريرية يمكن أن تتماشى مع طيف واسع من التغيرات النسيجية المرضية في المعدة. التهاب المعدة بهذه الجرثومة في منطقة الغار يترافق مع القرحة العفجية. بينما الاستيطان الجرثومي في منطقة الجسم والقاع فعلى الأرجح أنه سيؤدي إلى التهاب المعدة الضموري. من العوامل الهامة الأخرى التي يمكن أن تؤثر على نتائج الخمج نذكر: استجابة المضيف، العوامل البيئية، والعمر عند حدوث الخمج. في الواقع، كل المرضى المصابين بالخمج لديهم التهاب معدة سطحي مزمن، ومع ذلك فإن القرحة العفجية والمعدية تظهر فقط عند 20٪ من المرضى المصابين بالخمج. المرضى المصابين بالخمج مع التهاب معدة ضموري شديد، أو التهاب معدة مع استيطان جرثومي في منطقة الجسم، أو كلاهما، مع حؤول معدي، لديهم خطورة عالية لحدوث سرطان معدي من النمط المعوي. آخيراً، استجابة الخلايا اللمفاوية في المخاطية للإنتان بالهيليكوباكتر البوابية قد يؤدي إلى تكاثر للخلايا B وحيدة النسيلة في المخاطية المترافقة مع النسيج اللمفي (MALT). إن اللمفوما MALT وتدعى أيضاً مالتوما، نادرة الحدوث، وتشاهد عند 1 من كل مليون مريض يحدث له هذا الداء.

### الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية

تعتبر هذه الأدوية من أكثر الزمر الدوائية استخداماً عبر العالم. وعلى الرغم من أنها بشكل عام جيدة التحمل، فإنها تترافق مع نسبة صغيرة ولكن هامة من التأثيرات الجانبية على السبيل الهضمي. لقد تطور المفهوم المتعلق بأذية مخاطية المعدة والعفج الناجم عن هذه الأدوية من الافتراض البسيط بوجود أذية موضعية إلى نظريات تتعلق بوجود عدة آليات لها تأثيرات موضعية وجهازية. وتبعاً لفرضيات الأذية اليومية، فإن هذه الأدوية لها تأثيرات سمية مباشرة على مخاطية المعدة والعفج وتأثيرات غير مباشرة عبر المستقلبات الكبدية الفعالة ونقص تصنيع البروستاغلاندين في المخاطية. المستقلبات الكبدية تفرز إلى الصفراء وبالتالي إلى العفج، وعندها تستطيع إحداث أذية في مخاطية المعدة في حال وجود قلس عفجي معدي أو أذية لمخاطية الأمعاء الدقيقة أثناء مرورها الطبيعي عبر السبيل الهضمي. أما تثبيط البروستاغلاندينات فيؤدي بدوره إلى نقص في مخاط الظهارية، نقص إفراز البيكربونات، تأذي التروية الدموية للمخاطية، نقص في تكاثر خلايا الظهارية، ونقص مقاومة المخاطية للأذية. إن تأذي مقاومة المخاطية يسهل تأذيها بواسطة العوامل داخلية المنشأ مثل الحمض، الببسين، والأملاح الصفراوية.

طيف الأذية الناجمة عن استعمال هذه الأدوية يتضمن التشارك ما بين النزف تحت الظهارية، التآكلات، والتقرحات والتي غالباً ما تدعى اعتلال المعدة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. التآكلات تميل لأن تكون صغيرة وسطحية بينما القرحات تكون أكبر (أكثر من 5 ملم بالقطر) وأعمق. وعلى الرغم من أنه لا توجد منطقة بالمعدة أضعف مقاومة من غيرها تجاه هذا النوع من الأذيات، فإن المنطقة الأكثر شيوعاً لتوضع الأذية وتكون مصابة بشدة هي منطقة الغار. مجهرياً، يوجد نموذج ارتكاسي للأذية يتصف بنفاد المخاطين وزيادة بسيطة أو بدون زيادة في الخلايا الالتهابية. الدراسات التنظيرية أظهرت وجود قرحات معدية عفجية عند 10-25٪ من مرضى اعتلال المفاصل المزمن المعالجين بهذه الأدوية، وهذه النسبة تمثل 5-15 ضعف احتمال الإصابة عند نفس المجموعة العمرية من الأشخاص الأصحاء.

### أذية المخاطية المعدية المتعلقة بالشدة.

أثناء الأمراض الشديدة، والحوادث مثل الصدمة، هبوط الضغط، وتحرر الكاتيكول أمين يحدث تناقص في جريان الدم وإقفار للمخاطية. عندما يصبح جريان الدم للمخاطية غير كافٍ، فإن الآليات الدفاعية الطبيعية للمخاطية تتبدل بما في ذلك التجدد الظهاري وإفراز البيكربونات والمخاط. إضافة لذلك تتحرر الوسائط مثل السيتوكيناز والجذور الخالية من الأكسجين. إن تشارك هذه الأحداث يقلل من مقاومة المخاطية للانتشار الراجع للحمض، مما يؤدي لحدوث تأكلات erosions قد تترقى إلى قرحات ونزوف. وبالرغم من أن أذيات المخاطية تحدث عند معظم المرضى المصابين بأمراض شديدة جداً، فإن قرحات الشدة عادة ما تبقى سطحية ولا تنفذ عبر جدار المعدة وبالتالي لا تحدث انثقاب المشكلة الكبرى هي ضياع الدم، والذي يكون بشكل خفي في معظم الحالات. النزف الخفي من قرحات الشدة يحدث عند 20٪ من المرضى الموجودين في العناية المشددة منذ فترة طويلة، بينما النزف العياني يحدث فقط عند 5٪ من هؤلاء المرضى.

### المعالجة.

الإنعاش الهجومي لتصحيح الحجم، السيطرة على الخراجات، والأكسجة الكافية عند المرضى العليلين بشدة تعتبر وسائل هامة قد تستطيع الإقلال من حدوث حالة نقص الجريان وما يليها من تأذي بالمخاطية. يمكن اللجوء لعدة استراتيجيات وقائية لمنع حدوث النزف الهضمي عند المرضى العليلين بشدة. العوامل الدوائية المستخدمة لهذا الغرض تبدي فعاليتها عبر ثلاث آليات أساسية: معادلة الحمض، حماية المخاطية، وتثبيط إفراز الحمض من المعدة. إن معادلة الحمض بواسطة مضادات الحموضة تعتبر وسيلة فعالة، ولكنها تتطلب إعطاءها كل 1-2 ساعة عبر الأنبوب الأنفي المعدي والذي يعتبر مزعجاً ويزيد من فترة التمريض. التأثيرات الجانبية لمضادات الحموضة الحاوية على الماغنزيوم تتضمن: الإسهال، فرط ماغنزيوم الدم، والقلوية Al Kalcmia، بينما مضادات الحموضة الحاوية على الألومنيوم تحدث نقص فوسفات الدم، إمساك، وقلاء استقلابي بالإضافة إلى احتمال حدوث مستويات سمية من الألومنيوم بالمصل عند مرضى نقص الوظيفة الكلوية. أما العوامل الحامية للمخاطية مثل السكرلفات، وهو ملح الألومنيوم للسكروز سلفات، فإنها قد تحسن جريان الدم للمخاطية عبر آلية متواسطة بالبروستاغلاندينات. السكرلفات جيد التحمل بجرعة 1 غم كل 4-6 ساعات. الإمساك يحدث عند 2-4٪ من المرضى، وتحدث السمية بالألومنيوم عند مرضى القصور الكلوي المزمن. مشابهات البروستاغلاندين (مثل الميزوبروستول) تلعب دوراً حامياً لمخاطية المعدة، ولكنها لم تدرس بشكل كافٍ لاستخدامها في الوقاية من حدوث قرحات الشدة، لذلك فإن استخدامها هنا لا يمكن التوصية به. العوامل المثبطة للإفراز تثبط إفراز الحمض المعدي وتستخدم بشكل شائع في الوقاية من أذيات المخاطية المتعلقة بالشدة عند المرضى العليلين بشدة. حاصرات مستقبلات الهيستامين H2 (مثل السيميتيدين، الرانيتيدين، الفاموتيدين، النيزاتيدين) يمكن أن تعطى على شكل تسريب وريدي

**الجدول 35-1. استطبابات الوقاية من قرحات الشدة.**

| |
|---|
| اعتلال التخثر. |
| القصور التنفسي |
| رضوض الجهاز العصبي المركزي |
| الحروق |
| زرع الأعضاء |
| قصة داء قرحي معدي مع أو بدون نزف |
| قصور الأعضاء المتعددة |
| الرضوض أو الخراجات الكبرى |

مستمر أو حقن دوري. وثبت أنها قادرة على الإقلال من معدل حدوث النزف الهام سريرياً من قرحات الشدة. ارتفاع PH داخل المعدة لأكثر من 4 يعتبر من التأثيرات العلاجية لهذه الأدوية. ومع ذلك، فإن التحمل يحدث بسرعة وقد يقلل من فعاليتها السريرية. وعلى الرغم من أن حاصرات مستقبلات H2 تعتبر من الأدوية الأمينة جداً، فإن لها تأثيرات جانبية تتعلق بالدواء والشخص. من أهم تأثيراتها المتعلقة بها هي السمية للجهاز العصبي المركزي والتي تحدث بشكل شائع عند كبار السن. مثبطات مضخة البروتون تقوم بإحصار غير عكوس لـ $H^+,K^+ATPase$ في الخلايا الجدارية. هذه العقاقير (مثل الأوميبرازول، لانسوبرازول، رابيرازول، بانتوبرازول، ايسموبرازول) تعتبر طلائع دوائية، تتفعل بشكل طبيعي بعد الامتصاص الجهازي، وتوضعها في الوسط عالي الحموضة للقنيات الإفرازية للخلايا الجدارية المفعلة. يحدث التفعيل بعد الطعام، ولأن المرضى العليلين بشدة يكونون بشكل عام بحالة صيام، فإن هذه الأدوية عند إعطاءها عبر الفم أو الأنبوب الأنفي المعدي تكون بشكل واضح أقل فعالية في هذا الموضع، وبالتالي غير موصى باستخدامها. البانتوبرازول هو الوحيد الذي يتوافر في الولايات المتحدة بأشكال يمكن أن تعطى وريدياً، وقد أظهر نتائج تدعو للتفاؤل في العديد من الدراسات والأبحاث الصغيرة، ويمكن أن يلعب دوراً هاماً في الوقاية من حدوث قرحات الشدة.

يوصى بالمعالجة الوقائية عند مرضى اعتلالات التخثر، مرضى القصور التنفسي الذي يؤدي إلى وضع المريض على المنفسة الآلية لأكثر من 48 ساعة المرضى الآخرون الذين يوصى بالمعالجة الوقائية لديهم هم مرضى رضوض الجهاز العصبي المركزي، الحروق، زرع الأعضاء، قصة داء قرحي مع أو بدون نزف، قصور الأعضاء المتعددة، الرضوض، والجراحات الكبرى. (الجدول 35-1).

## الأسباب الأخرى لالتهاب المعدة

التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي هو من الأمراض المنتقلة وراثياً بالنمط الصبغي الجسدي المسيطر، وتترافق مع تشكل الأضداد الذاتية. من الناحية النسيجية، التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي يتصف بوجود التهاب مزمن، ضمور تدريجي للغدد، وفقدان للخلايا الجدارية. هذه التغيرات تتركز عادة في منطقة الجسم والقاع حيث تميل الغدد المعدية لأن يحدث لها حؤول معوي. إن فقدان الخلايا الجدارية يؤدي إلى اللاكلوريدية، عوز فيتامين B12، وفقر الدم العرطل(فقر الدم الوبيل)، هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث السرطان، خاصة في الدول السكندنافية. لم تلاحظ زيادة في معدل حدوث السرطان عند المرضى الأمريكيين. والمسح الروتيني غير موصى به في الولايات المتحدة.

التهاب المعدة اللمفاوي. ويتصف بوجود ارتشاح بالخلايا T وحيدة النوى. عادة ما تشاهد في منطقة الغار، وغالباً ما تترافق مع الداء الزلاقي، التهاب الكولون اللمفاوي/الغرائي، وداء مينتريه. التهاب المعدة بالحمضات يتصف بوجود ارتشاح للحمضات في المعدة، خاصة في منطقة الغار. وقد تصاب جميع طبقات جدار المعدة، ولكن قد يكون الارتشاح بشكل انتقائي في الطبقة تحت المخاطية، العضلية، أو تحت المصلية ما يجعل التشخيص بالخزعة صعباً. التظاهرات السريرية تتضمن أعراض تأخر انفراغ المعدة، أو تظاهرات فقر الدم الناجم عن النزف المزمن بسبب التقرح المرافق في المخاطية. تستخدم الستيروئيدات للسيطرة على الأعراض.

داء مينتريه Menetrier، وهو مرض نادر يتصف بوجود طيات معدية عرطلة في قاع وجسم المعدة. من الناحية النسيجية، يلاحظ زيادة في ثخانة المخاطية، ضمور غدي، وزيادة في حجم الأوهاد Pits المعدية. كما يشاهد بشكل شائع نقص كلوريدية، ونقص ألبومين الدم. عند الأطفال، يعتقد أن هذا الدواء ناجم عن الحمة مضخمة الخلايا (CMV) بينما عند الكبار يتهم فرط التعبير overexpression لعامل النمو النسيجي.

بالإضافة إلى الهيليكوباكتر البوابية، يوجد العديد من العوامل الممرضة التي قد تصيب المعدة. أخماج المعدة تشاهد بشكل نموذجي عند المرضى المثبطين مناعياً كما في حالات الخمج بفيروس نقص المناعة البشري، المعالجة الكيماوية، وزرع الأعضاء. الأخماج الجرثومية مثل التدرن والزهري نادراً ما تصيب المعدة. كما يحتمل الإصابة بالحمة مضخمة الخلايا CMV، وفيروسات الحلأ، بالإضافة إلى الفطور (المبيضات، داء النوسجات، الفطار العفني، داء المستخفيات، داء الرشاشيات) والإنتانات الطفيلية (مثل الأسطوانيات). الأمراض الأخرى مثل الغرناوية Sarcoidosis وداء كرون قد تصيب أيضاً المعدة. وجود الحبيبومات بالعينات النسيجية المدروسة مع التظاهرات السريرية للداء يؤكد التشخيص.

نادراً ما تصاب المعدة بداء الطعم - ضد - المضيف. التآكلات المعدية أو القرحات قد تشاهد أثناء استقصاء مرضى زرع النقي العظمي مع ألم بطني أو نزف هضمي. لابد من أخذ الخزعات لنفي الإنتانات الانتهازية (مثل CMV).

الكحول، الأدوية (الكوكائين، الحديد، كلور البوتاسيوم، إلخ)، والعوامل الفيزيائية (الأنبوب الأنفي المعدي) تترافق أيضاً مع أشكال غير نوعية من التهاب المعدة. وبشكل مشابه، الأقفار الناجم عن الأذيات الوعائية، الانصمام، التهاب الأوعية، والداء النشواني يمكن أن تسبب التهاب معدة.

## الداء القرحي الهضمي

القرحة الهضمية هي مشكلة سريرية شائعة تتصف بوجود عيب مخاطي في مخاطية المعدة أو العفج. خميرة البيبسين الحالة للبروتين والحمض المعدي وجد أن لهما الدور الأساسي في إمراضية القرحات. لذلك فإن المقولة (لا حمض، لا قرحة) استخدمت بشكل واسع لسنوات عديدة. مع ذلك، في العقدين الأخيرين، تم إدراك دور العوامل الأخرى غير الحمض والببسين في حدوث القرحات. الرجال والنساء لديهم نفس احتمال الإصابة بالداء القرحي الهضمي. واحتمال الإصابة عند كلا الجنسين هو 10%. القرحات الهضمية غير شائعة عند الأطفال، ولكن الخطورة تزداد مع تقدم العمر. أكثر من 70% من كل القرحات

تحدث عند الأشخاص الذي تتراوح أعمارهم ما بين 25-64سنة. ومع أن معدل حدوث القرحات عند الشباب أخذ بالتناقص، فإن معدل حدوث القرحة أخذ بالزيادة عند الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 سنة وما فوق. وهذا يتماشى مع انخفاض معدلات الإنتان بالهيليكوباكتر البوابية ومع زيادة استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية عند الأشخاص كبار السن. أكثر عوامل الخطورة أهمية لحدوث الداء القرحي هو الخمج بالهيليكوباكتر البوابية واستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. في حال عدم وجود أحد هاذين العاملين فلابد من مشاهدة سبب بديل. مثل حالة فرط الإفراز (تناذر زولينجر ـ أليسون [ZES]) أو واحد من الأسباب الأقل شيوعاً مثل داء كرون، القصور الوعائي، الإنتان الفيروسي، المعالجة الشعاعية، والمعالجة الكيماوية للسرطانات. وعلى الرغم من أن عدداً من العوامل البيئية (مثل الشدة، طبيعة الشخصية، المهنة، تناول الكحول والحمية) يتم الربط ما بينها وما بين حدوث القرحات، إلا أنه لا يوجد أي أدلة مقنعة تقترح أن أي من هذه العوامل يمكن أن يكون المسبب لوحده للداء القرحي الهضمي.

## الفيزيولوجية المرضية

عن طريق قتل الجراثيم وغيرها من العضيات الدقيقة التي يتم تناولها، فإن الحمض المعدي يقي من حدوث الاستيطان الجرثومي ويكفل كلا من الامتصاص الفعال للغذيات والوقاية من الإنتانات الجهازية. كما أن الحمض المعدي عامل هام أيضاً لحلمهة البروتين والهضم، وتحت ظروف متغيرة قد يلعب دوراً في تحريض حدوث أذية لمخاطية المعدة والعفج. إفراز الحمض المعدي بعد تناول الطعام يتم تنظيمه بشكل بدئي عن طريق زيادة تعبير expression الغاسترين، والذي تتم السيطرة عليه بواسطة عروة تلقيم راجع سلبي حيث أن إفراز الحمض المعدي المتواسط بالغاسترين بعد تناول الطعام يحرض تحرر السوماتوستاتين من خلايا D في الغار. ويبدو أن السوماتوستاتين يعمل بآلية نظير صماوية لتثبيط أي تحرر إضافي للغاسترين من الخلايا G. السوماتوستاتين المنتج من خلايا D في جسم المعدة وقاعها قد يثبط أيضاً بشكل مباشر إفراز الحمض من الخلايا الجدارية وقد يثبط تحرر الهيستامين من خلايا ECL. وعلى الرغم من أن وجود الحمض ضروري لتشكل القرحة، فإن إفراز الحمض يكون طبيعياً عند كل مرضى قرحات المعدة تقريباً ويكون مزداداً فقط عند ثلث مرضى القرحة العفجية. لذلك فإنه من الواضح أن الحمض ليس العامل الوحيد المسؤول عن إمراضية القرحة الهضمية، وأن التوازن ما بين العوامل الهجومية التي تعمل على أذية مخاطية المعدة والعفج والعوامل الدفاعية التي تعمل بشكل طبيعي على حماية المخاطية من العوامل المؤذية، يعد أيضاً أمراً هاماً جداً. وعندما يختل هذا التوازن الدقيق لأي سبب، فإن القرحة قد تحدث.

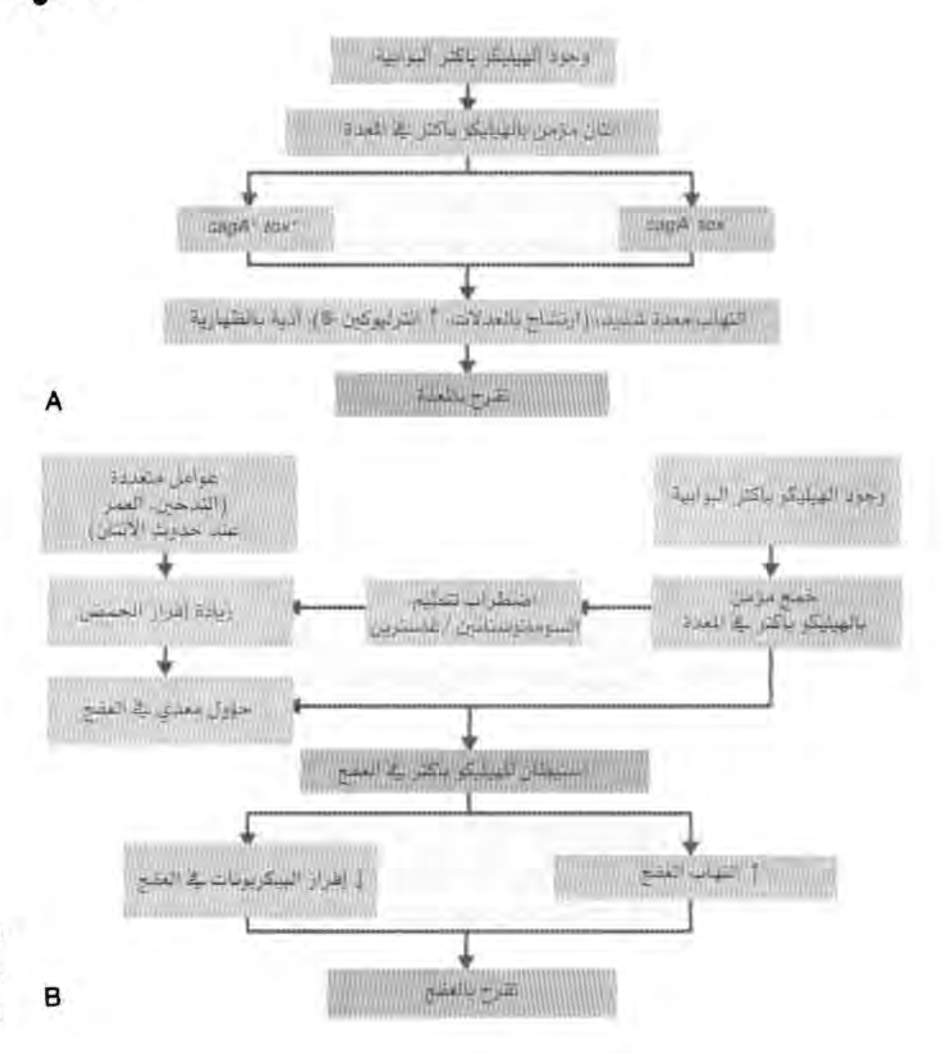
بالإضافة إلى تنظيم الحموضة داخل المعدة، فإن الآليات المتعلقة بوسائل حماية المخاطية المعدية تتضمن إفراز المخاط والبيكربونات، جريان الدم للمخاطية، الإعادة الخلوية والإصلاح، والتغيرات في العوامل المناعية الموضعية. تبدو الخصائص الدفاعية للمخاطية أنها تتواسط إلى مدى كبير بالبروستاغلاندينات الداخلية، أوكسيد النتريك، وبروتينات trefoil. عندما يتناقص تصنيع أي منها أو كلها فإن قدرة مخاطية المعدة والعفج على مقاومة الأذية تقل، وبالتالي تصبح حتى المقادير الطبيعية من إفراز الحمض قادرة على أذية المخاطية. وكما ذكر سابقاً فإن إمراضية القرحة تكون مركبة وحدوثها يتعلق بوجود عدم توازن ما بين العوامل الدفاعية والعوامل الهجومية. الأشخاص المصابين بخمج بالهيليكوباكتر البوابية وجد لديهم نقص في عدد الخلايا D المفرزة للسوماتوستاتين، وهذا يقلل من حجم الاستجابة للحموضة اللمعية. لذلك، المرضى المصابين بخمج بالهيليكوباكتر البوابية محصور في منطقة الغار. يكون التثبيط السلبي لتحرر الغاسترين لديهم متأثراً، مما يؤدي إلى قيم عالية للغاسترين وفرط إفراز للحمض بعد تناول الطعام. إضافة لذلك هذه الجرثومة تخترق طبقة المخاط وتلتصق مع سطح الخلايا الظهارية عن طريق الاتصال مع الفوسفوليبيدات والجليكوبروتينات. ومتى ما حدث هذا الاتصال تقوم هذه الجراثيم بتصنيع وتحرير الفوسفوليباز والبروتياز. وهاتان الخميرتان لهما تأثير ضار لطبقة المخاط والخلايا الظهارية الموجودة تحتها. الانترليوكين-8 وغيره من السيتوكينات التي تساهم في أذية المخاطية تتحرر بالتالي من الخلايا الظهارية المعدية. حوالي 65٪ من الهيليكوباكتر البوابية المعزولة تنتج ذيفان مفجي vacuolating. السلالات المنتجة للذيفان تكون أكثر إمراضاً من تلك غير المنتجة للذيفان، ووجودها يتماشى مع وجود ارتشاح أكثر بالخلايا ذات النوى متعددة الأشكال. المورثة المرافقة للسيتوكينين (cag A) وجد أنها واسمة للسلالات المصنعة للذيفان المفجي. المرضى المصابين بخمج بسلالات إيجابية (cag A) لديهم احتمال أكبر للإصابة بالقرحات (الشكل 35-3).

على الرغم من أن عدداً كبيراً من القرحات المعدية العفجية يترافق مع الخمج بالهيليكوباكتر البوابية، فإن 60٪ على الأقل من الأشخاص المصابين بالاختلاطات القرحية (النزف أو الانثقاب) لديهم قصة تناول مضادات التهاب لاستيروئيدية، بما في ذلك الأسبرين. الأذية الموضعية الناجمة عن هذه الأدوية تساهم بالتأكيد ويشكل جلي بحدوث الأذية للمخاطية المعدية العفجية. ومع ذلك، فإن التأثيرات الجهازية لهذه الأدوية يبدو أنها تلعب دوراً مسيطراً، وبشكل كبير عبر نقص تصنيع البروستاغلاندينات المخاطية. القرحات الناجمة عن مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية تحدث مع كل الأصناف التقليدية لهذه الأدوية بغض النظر عن تصنيعها بشكل مغلف معوياً أو على شكل طلائع دوائية. خطورة حدوث هذه القرحات الناجمة عن تلك الأدوية ومعدل الاختلاطات يزداد عند المرضى الأكبر من 60 سنة، الاستخدام المتزامن مع الستيروئيدات، طول فترة المعالجة، وزيادة الجرعة الدوائية، المعالجة بمضادات التخثر، ووجود قصة سابقة لداء قرحي. المثبطات الحديثة الانتقائية للسيكلوأوكسيجيناز 2 (COX-2) (مثل السيليكوكسيب، الروفيكوكسيب، الفالديكوكسيب) أظهرت تحسناً في الأمان للجهاز الهضمي، مع نقص في معدل حدوث القرحات والاختلاطات القرحية، وعلى الأقل فعالية مماثلة مقارنة مع مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية التقليدية.

تناذر زولينجر ـ أليسون (ZES). ينجم عن الأورام المفرزة للغاسترين ويشكل 0.1٪ من مرضى الداء القرحي الهضمي، ويجب أن يوضع بالحسبان عند وجود قرحات في أماكن غير معتادة (القسم البعيد من العفج، الصائم)، قرحات متعددة، ناكسة، أو قرحات عفجية مختلطة، أو قرحات مترافقة مع إسهال مزمن.

## التظاهرات السريرية

يمكن أن تتظاهر القرحات الهضمية بمجموعة متفاوتة من الأعراض تتراوح من فقر الدم بعوز الحديد لا عرضي إلى الألم البطني، الانسداد، الانثقاب، والنزف الأعراض قد تقلد أعراض أمراض أخرى




**الشكل 35-3.** الآليات التي يمكن أن تسبب بها الهيليكوباكتر البوابية القرحات المعدية (A) والعفجية (B).

مثل التهاب المرارة، التهاب البنكرياس، سرطان المعدة، والقلس المعدي المريئي، إقفار أو احتشاء العضلة القلبية، وخاصة في الجدار السفلي، يسبب ألم بطني يشابه ألم القرحة الهضمية. الألم البطني بشكل عام شرسوفي التوضع وعادة ما يوصف بأنه ألم كليل، وقد يكون حاداً أو حارقاً. أقل من 20٪ من المرضى يذكرون وجود ألم شبيه بالجوع الذي يرافق بشكل تقليدي كلاً من القرحات المعدية والعفجية. وبشكل مشابه، فإن خصائص الألم وعلاقته مع الطعام، خاصة تحسن الألم بعد تناول الطعام في القرحة العفجية، وازدياد الألم سوءاً بعد تناول الطعام في القرحة المعدية، لا يتماشى دوماً مع التشخيص أثناء التنظير، وهو أقل فائدة في توقع مكان القرحة. الألم الليلي، والألم الذي يخف بعد شرب الحليب أو مضادات الحموضة يكون أكثر شيوعاً في القرحة العفجية، ولكنه يمكن أن يشاهد أيضاً مع القرحة المعدية، القرحات المرافقة لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية تتظاهر بشكل وصفي على هيئة نزف غير مؤلم. الغثيان والإقياء يرافقان بشكل شائع القرحات الهضمية، ويكونان أكثر شيوعاً بشكل طفيف مع القرحة المعدية. انسداد مخرج المعدة قد ينجم عن القرحات العفجية أو البوابية الغارية، ولكن يجب أن يفرق عن الانسدادات الخبيثة الناجمة عن سرطانات المعدة أو البنكرياس. نقص الوزن، وعلى الرغم من أنه يقترح وجود خباثة، إلا أنه يشاهد بشكل متكرر عند مرضى القرحات الهضمية.

### التشخيص

بما أن المظاهر السريرية للقرحات المعدية العفجية قد تتشابه مع الاضطرابات الأخرى، والفحص السريري غالباً ما يكون غير مفيد في التشخيص، فإن الدراسات التصويرية للسبيل الهضمي تكون ضرورية لتأكيد وجود القرحات الهضمية. وعلى الرغم من أنه يمكن إجراء تصوير ظليل للجهاز الهضمي العلوي (اللقمة الباريتية) فإنه غالباً ما يفضل إجراء تنظير هضمي علوي لأنه إضافة لرؤية القرحة وتشخيصها، يسمح بأخذ عينات نسيجية للدراسة بغرض نفي وجود خباثة، تقرير وجود خمج بالهيليكوباكتر البوابية، وفي حال وجود نزف فإنه قد يكون بالإمكان تدبيره تنظيرياً.

### الاختبارات التشخيصية *للهيليكوباكتر البوابية*

في الوقت الحاضر، يوجد قناعة بأن إزالة الخمج بالهيليكوباكتر البوابية يترافق مع انخفاض واضح في النكس القرحي. لذلك فإن هذه الاختبارات أساسية عند كل مرضى الداء القرحي الهضمي. الاختبارات التشخيصية لتحري الخمج بالهيليكوباكتر البوابية

**الجدول 35-2. الاختبارات التشخيصية للهيليكوباكتر البوابية.**

| |
|---|
| **التشخيص البدئي** |
| اختبار الأضداد |
| اختبار اليورياز بالخزعة |
| اختبار البولة في التنفس ($C^{14}$ أو $C^{13}$) |
| اختبار المستضد في البراز |
| **التأكد بعد المعالجة من زوال الإنتان** |
| اختبار البولة في التنفس ($C^{14}$ أو $C^{13}$) |
| اختبار اليورياز بالخزعة |
| اختبار المستضد في البراز |

واستطبابات استخدامها تم تلخيصها في الجدول 35-2. المعايرة المصلية للغلوبيولينات المناعية G تعتبر الاختبار الأفضل غير الباضع لتشخيص الخمج بالهيليكوباكتر البوابية عند المريض غير المعالج. مع ذلك، ولأن الأضداد الموجودة بالمصل قد تبقى لعدة سنوات، فإن هذا الاختبار لا يفيد كوسيلة لإثبات الشفاء من الخمج، النتائج الإيجابية لوجود هذه الأضداد قد تشير إلى تعرض سابق، وليس بالضرورة خمج حالي بالهيليكوباكتر البوابية. من الاختبارات الأخرى الغير باضعة لتحري الخمج بالهيليكوباكتر هو اختبار البولة الموسومة بـ $C^{14}$ أو $C^{13}$ في التنفس. في حال وجود الهيليكوباكتر فإن اليورياز المفرزة من قبلها تقوم بشطر البولة والتي يمكن تحريها على شكل $CO_2$ الموسوم في تنفس المريض. هذا الاختبار أكثر دقة من الاختبارات المصلية رغم أنه أكثر كلفة وأقل توافراً ولكنه الاختبار الغير باضع المفضل لإثبات نجاح المعالجة بالقضاء على هذه الجرثومة بعد إعطاء الصادات الحيوية. يجب ألا يعطى المرضى مثبطات مضخة البروتون لمدة 14 يوم على الأقل قبل إجراء هذا الاختبار لتجنب النتائج السلبية الكاذبة. اختبار للخمج تحري المستضد بالبراز متوافر أيضاً ومفيد للتشخيص البدئي للخمج بهذه الجرثومة. في حال إجراء تنظير، فإن التشخيص يمكن أن يتم بواسطة اختبار اليورياز السريع أو الدراسة النسيجية. في اختبار اليورياز السريع، توضع الخزعات المأخوذة من المخاطية في وسط حاوي على البولة مع وجود مشعر حساس لتغيرات PH. حيث يتغير لونه عند تحرر الأمونيا من البولة بواسطة خميرة اليورياز المفرزة من هذه الجرثومة هذا الاختبار له حساسية ونوعية عالية مماثلة للدراسة النسيجية، وهو غير مكلف. المعالجة بالصادات الحيوية أو مثبطات مضخة البروتون قد تقلل من كفاءة هذا الاختبار. التحليل النسيجي يعتبر الوسيلة القياسية لكشف الخمج بالهيليكوباكتر البوابية، وتقرير شدة، نمط، وتوضع الالتهاب. يجب أن تؤخذ الخزعات من الغار وجسم المعدة لأن هذه الجرثومة من غير المعتاد تواجدها خارج المعدة. وجود التهاب معدة مزمن فعال يقترح بقوة وجود خمج بالهيليكوباكتر البوابية حتى لو وجدت صعوبة في كشف هذه الجرثومة.

## اختلاطات الداء القرحي الهضمي

### النزف

يعتبر الداء القرحي الهضمي أهم أسباب النزف الهضمي العلوي. حيث يشكل حوالي 50٪ من الحالات وأكثر من 150.000 قبول بالمشفى سنوياً في الولايات المتحدة. وعلى الرغم من أن النزف يتراجع عفوياً في 80٪ من الحالات، فإن معدل الوفيات من النزف يتراوح ما بين 5-10٪. مرضى القرحات النازفة يراجعون بإقياء دم، تغوط زفتي، أو تغوط دموي، غالباً بدون ألم بطني مرافق. أهم عوامل الخطورة للقرحات النازفة هو استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. المشعرات التي تنبئ بخطورة الموقف هي عدم التوازن الهيمودي‌ناميكي عند التشخيص، دم أحمر قاني بالمستقيم و/أو بالأنبوب الأنفي المعدي، العمر الأكبر من 60 سنة، الحاجة لنقل الدم بشدة، وزيادة عدد الأمراض المرافقة. كل مرضى النزف الهضمي العلوي يجب أن يجرى لهم تنظير هضمي علوي بشكل باكر مما يسمح بإجراء التداخلات العلاجية وتحديد المشعرات الأخرى لعودة النزف. معدل عودة النزف يصل إلى 5٪ في القرحات ذات القاعدة النظيفة، و10٪ في القرحات ذات البقع المسطحة، 22٪ في حال وجود خثرات ملتصقة، و43٪ في حال وجود أوعية مرئية غير نازفة، و55٪ في حال وجود نز فعال من القرحة. المرضى الذين يوجد لديهم قرحات كبيرة، أكبر من 1-2سم بالقطر، أيضاً لديهم معدل عالي لمعاودة النزف والوفيات. المعالجة التنظيرية بتقنيات مثل التخثير الحراري أو متعدد الأقطاب، أو حقن الأدرينالين تحسن بشكل صريح النتائج عند مريض القرحة النازفة عن طريق إنقاص معدل الوفيات، وفترة المكث بالمشفى، عدد وحدات الدم المنقولة، والحاجة لجراحة عاجلة.

لأن معظم القرحات النازفة تعاود النزف خلال 3 أيام من القبول، فإن المرضى الذين لديهم نزف فعال أو سمات للنزف، مثل بقع مصطبغة مرتفعة في فوهة القرحة أو وجود خثرة، يمكن أن يتم تخريجهم من المشفى خلال 2-3 أيام إذا كان وضعهم مستقراً. الإنذار الممتاز يكون عند المرضى ذوي القرحة نظيفة القاعدة، ويتم تخريجهم بعد 24 ساعة من القبول أو مباشرة بعد إجراء التنظير. حوالي 20٪ من المرضى يعاودون النزف بعد المعالجة التنظيرية، و50٪ من هؤلاء المرضى يمكن إعادة معالجتهم بنجاح. البقية يمكن معالجتهم عن طريق تصوير الأوعية إما بحقن الفازوبريسين ضمن الشريان أو عن طريق تقنية إطلاق الصمات. بشكل عام تترك الجراحة للحالات التي يفشل تدبيرها بكل الطرق السابقة. على الرغم من أن المعالجة التنظيرية هي أول الخيارات العلاجية في تدبير القرحات المعدية العفجية النازفة بشكل فعال، فإنه يوجد أيضاً بعض الأدلة على أن إعطاء الأدوية المثبطة للحمض يستطيع أن ينقص من معدل نكس النزف بعد المعالجة التنظيرية البدئية. التسريب المستمر للأوميبرازول وريدياً أدى وبشكل واضح للإقلال من معدل حدوث النكس للنزف القرحي بعد المعالجة التنظيرية. لذلك، يوصى بإعطاء جرعة تحميل من بانتوبرازول مقدارها 80 ملغ وريدياً، يليها تسريب بمعدل 8ملغ/ساعة وذلك عند المرضى الذين لديهم نزف هضمي علوي صريح ويشك بوجود قرحة هضمية لديهم. أثناء التنظير إذا لم يشاهد أي دلائل على وجود نزف فعال أو حديث العهد، وبدأ المريض يتناول الطعام، فإنه يمكن إعطاء الدواء عن طريق الفم بدلاً من الطريق الوريدي.

### الانثقاب

يحدث الانثقاب عندما تخترق القرحة الهضمية كامل سماكة الجدار المعدي أو العفجي، وهو اختلاط أقل شيوعاً من النزف. الانثقاب القرحي يؤدي عادة إلى التهاب بريتوان، والذي في حال عدم معالجته يؤدي لتشكل خراجات والموت. يراجع المرضى بقصة حدوث مفاجئ

لألم بطني شديد والذي يبدأ بشكل وصفي في منطقة الشرسوف ثم ينتشر إلى كامل البطن. عند حدوث التهاب البريتوان فإن فحص البطن يظهر وجود ألم بطني، دفاع، مضض مرتد، وصلابة خشبية. الشك السريري بوجود انثقاب قرحي يمكن تأكيده في معظم الحالات بوجود هواء حر داخل جوف البريتوان (استرواح البريتوان) وذلك على الصورة الشعاعية البسيطة للبطن بوضعية الوقوف والاستلقاء أو الصورة الشعاعية البسيطة للصدر بوضعية الوقوف. في الحالات الأقل وضوحاً قد يساعد إجراء تصوير طبقي محوري أو تصوير ظليل للجهاز الهضمي العلوي باستخدام المواد الظليلة الذوابة بالماء. الانثقاب القرحي يتطلب تداخلاً جراحياً. القرحة العفجية المثقوبة تعالج بشكل نموذجي بواسطة الرقعة الثربية، بينما القرحة المعدية المثقوبة، تستدعي إجراء إما رقعة ثربية أو الاستئصال.

### انسداد مخرج المعدة

في العصور ما قبل المعالجة المثبطة للحمض والقاضية على الهيليكوباكتر البوابية، كان الداء القرحي الهضمي يشكل 60٪ من أسباب انسداد مخرج المعدة. لكن في الوقت الحاضر فإن معدل كلاً من القرحات والانسداد الذي يحتاج للجراحة قد انخفض. ويعتقد أن أقل من 5٪من مرضى القرحة العفجية، و1٪ من مرضى القرحة المعدية يتطور لديهم انسداد مخرج معدة صريح. انسداد مخرج المعدة ينجم بشكل وصفي إما عن قرحات القناة البوابية أو قرحات العفج وقد يشاهد في حالات التقرح الحاد. حيث أن الوذمة، التشنج، والالتهاب قد يؤدوا إلى الانسداد. أو كنتيجة للتقرح المزمن وما يحدثه من تندب وتليف. المرضى عادة ما يشكون من شبع مبكر، التخمة، النفخة، الغثيان، الإقياء، ونقص الوزن. التنظير هو أفضل الوسائل التشخيصية ولكن وجود بقايا طعامية في المعدة قد يعيق التشخيص. المرضى الذين يشك بوجود انسداد مخرج معدة لديهم يجب أن يجرى لهم تنفيس للمعدة مع رشف محتوياتها قبل إجراء التنظير. في الوقت الحالي تشكل الخباثات 50٪ من أسباب انسداد مخرج المعدة لذلك يجب نفيها بأخذ عدة خزعات وإرسالها للدراسة النسيجية. في بعض الأحيان، يمكن إجراء بعض التقنيات التصويرية مثل التصوير بالباريوم أو ومضان للنظائر المشعة لتحري الإفراغ المعدي. وهذا يساعد في تحديد طول القطعة المسدودة ومقدار الإفراغ المعدي. بالإضافة إلى إصلاح اضطراب السوائل، الشوارد، وPH الناجم عن الإقياءات المستمرة، يجب أن يوضع للمرضى أنبوب أنفي معدي لتنفيس المعدة لمدة 3-5 أيام. وخلال هذه الفترة يجب إعطاء معالجة مثبطة للحمض وريدياً إما بمضادات مستقبلات H2أو مثبطات مضخة البروتون. يتم تقرير مدى الاستجابة عن طريق تجربة إطعام المريض. المرضى الذين يفشلون بالاستجابة للمعالجة الدوائية فإن خيارات المعالجة الأخرى تتضمن التوسيع بالبالون عبر التنظير والجراحة.

## معالجة الداء القرحي الهضمي

### اندمال القرحة بواسطة تثبيط

### إفراز الحمض

بغض النظر عن السببيات، يبقى تثبيط إفراز الحمض المعدي حجر الزاوية في معالجة الداء القرحي الهضمي. مضادات الحموضة هي عوامل فعالة لتحقيق اندمال القرحة وقد تؤدي لتخفيف بعض الأعراض.

**الجدول 35-3. توصيات المعالجة للقرحات المعدية العفجية الفعالة.**

| |
|---|
| حاصرات مستقبلات H2 |
| سيميتيدين 800 ملغ |
| رانتدين/نيزاتيدين 300 ملغ |
| فاموتيدين 40 ملغ |
| يجب أن تعطى ما بين وجبة المساء ووقت النوم |
| مثبطات مضخة البروتون |
| أوميبرازول 20 ملغ |
| لانسوبرازول 30 ملغ |
| رابيبرازول 20 ملغ |
| بانتوبرازول 40 ملغ |
| إيسوميبرازول 40 ملغ |
| يجب أن تعطى قبل الإفطار |

* يجب أن تعالج القرحة العفجية لمدة 4 أسابيع والقرحة المعدية لمدة 8 أسابيع.

مع ذلك، وبسبب الحاجة لأخذ هذه الأدوية 4 إلى 7 مرات باليوم. وشيوع ظهور التأثيرات الجانبية. فإن مضادات الحموضة نادراً ما تستخدم في الوقت الحاضر بغرض اندمال القرحات المعدية العفجية.

حاصرات مستقبلات H2 تقلل إفراز الحمض عن طريق تثبيط انتقائي وتنافسي لمستقبلات الهيستامين على الخلايا الجدارية. هذه الأدوية تزيد PH داخل المعدة وتثبط فعالية البيسين. بشكل عام، هذه الزمرة الدوائية آمنة، وجيدة التحمل. على الرغم من أن استخدام السيميتدين يترافق مع بعض التأثيرات الجانبية بسبب ارتباطه مع السيتوكروم P450 وبالتالي يزيد خطورة حدوث التأثيرات الدوائية. هذه الأدوية تحقق اندمال 90-95٪ من القرحات العفجية و88٪ من القرحات المعدية خلال 8 أسابيع. وتعطى بجرعة وحيدة كاملة قبل النوم. كل واحد من المركبات المتوافرة له فعالية قابلة للمقارنة في إحداث الاندمال (الجدول 35-3).

مثبطات مضخة البروتون هي أقوى المثبطات لإفراز الحمض المعدي المتوافرة حالياً، ويحدث اندمال للقرحة المعدية والعفجية بشكل أسرع مقارنة مع حاصرات مستقبلات H2. مع ذلك، وبسبب أنهم أكثر فعالية عند تحرض الخلايا الجدارية لإفراز الحمض استجابة لتناول الطعام، لذلك يجب أن تعطى فقط قبل تناول الطعام، ويجب ألا تستخدم بالمشاركة مع حاصرات مستقبلات H2 أو غيرها من مثبطات الإفراز. علاوة على ذلك، ولأن إفراز الحمض يجب أن يتحرض إلى الفعالية القصوى، هذه الأدوية يتم إعطاءها قبل وجبة الإفطار. وهي أدوية آمنة، جيدة التحمل، والتأثيرات الجانبية غير شائعة وتتضمن الصداع، الإسهال، والغثيان. لقد تم تلخيص توصيات المعالجة للقرحات المعدية العفجية في الجدول 35-3.

### الاندمال بواسطة تقوية دفاعات المخاطية.

السكرلفات هو ملح مركب من سلفات السكروز وهيدروكسيد الألومينوم. ويبدو أنه فعال بشكل مماثل لحاصرات مستقبلات H2 في معالجة القرحة العفجية أما فائدته في علاج القرحة المعدية فهي أقل وضوحاً. هذا الدواء له تأثير بسيط أو ليس له تأثير على إفراز الحمض ويعمل بواسطة عدة آليات دفاعية مخاطية مختلفة. في لمعة المعدة والعفج، يصبح هذا الدواء على شكل مادة هلامية ترتبط مع كل من المخاطية

المصابة والسليمة، حيث يعمل كحاجز فيزيائي لانتشار الحمض، الببسين، والأملاح الصفراوية. الجرعة الموصى بها هي 1 غم 4 مرات باليوم، مما يجعله أكثر إزعاجاً من بقية الأدوية المستخدمة لعلاج القرحة.

على الرغم من أن مركبات البزموت ومشابهات البروستاغلاندين أظهرت أنها تملك خصائص واقية لمخاطية المعدة والعفج وأنه قد يكون لها بعض التأثيرات على اندمال القرحة، فإن هذه الأدوية لا تستخدم بشكل روتيني في المعالجة البدئية للقرحات الهضمية.

### علاج الخمج *بالهيليكوباكتر البوابية*

المعالجة المبيدة لهذه الجرثومة يجب أن تعطى لكل المرضى المثبت لديهم وجود داء قرحي هضمي قديم أو حديث العهد مع دلائل على وجود الخمج. وجود الأعشاش المتعددة لهذه الجرثومة ضمن مخاطية المعدة يشكل تحدياً للمعالجة بالصادات الحيوية. المعالجة الناجحة تتطلب المشاركة ما بين عدة أدوية بحيث تمنع ظهور المقاومة وتصل بفعالية إلى هذه الجراثيم. يجب أن تستمر المعالجة لفترة كافية لضمان عدم بقاء أي جراثيم حية. المشاركة ما بين صادين حيويين إضافة لمثبطات مضخة البروتون أو الرانتيدين بزموت سترات تستخدم لتحقيق أكبر قدر من القضاء على الجراثيم. خطط المعالجة المطبقة في الوقت الحاضر مذكورة في الجدول 35-4. من منبئات فشل المعالجة نذكر عوامل مثل المقاومة تجاه الصادات، وعدم الانسجام مع المعالجة. المقاومة للميترونيدازول هي الأكثر شيوعاً. إن مقاومة الميترونيدازول والكلاريثرومايسين أخذة بالتزايد بمعدل 37٪ و10٪ بالترتيب. ولأن الانسجام مع المعالجة أمر ضروري لنجاحها، فإن خطط المعالجة الحديثة قللت من عدد الجرعات مقارنة مع الخطط القديمة. فشل شوط المعالجة البدئية بالصادات يقترح وجود مقاومة تجاه الصادات. ويفترض أنه في حال كان المريض قد عولج بالميترونيدازول أو الكلاريثرومايسين في الخطة العلاجية الأصلية، فإنه يوجد مقاومة لهذه الصادات. عند الإمكان يجب تجنب استخدام نفس الصاد بشكل متكرر. الفترة الموصى بها لشوط المعالجة المعاد هي 14 يوم.

**الجدول 35-4. خطط العلاج للخمج بالهيليكوباكتر البوابية.**

**المعالجة الثلاثية (معدل الشفاء 85->90٪)**
**المعالجة الثلاثية BMT لمدة 14 يوم**
- بزموت سبساليسيلات 524 ملغ . فموياً . 4 مرات/يوم
- ميترونيدازول 250 ملغ . فموياً . 4 مرات/يوم
- تتراسيكلين 500 ملغ فموي . 4 مرات باليوم + $H_2RA$ لمدة 4 أسابيع إضافية

**LAC لمدة 10 أو 14 يوم**
- لانسوبرازول 30 ملغ . فموي . مرتين/يوم
- أموكسيسيللين 1غم . فموي . مرتين/يوم
- كلاريثرومايسين 500 ملغ . فموي . مرتين/يوم

**OAC لمدة 10 أو 14 يوم**
- أوميبرازول 20 ملغ . فموي . مرتين/يوم
- أموكسي سيللين 1غم . فموي . مرتين/يوم
- كلاريثرومايسين 500 ملغ . فموي . مرتين/يوم

**RBC-AC (معدل شفاء >90٪)**
- رانتيدين بزموت سلفات + أموكسيسيللين + كلاريثرومايسين.

**MOC (معدل شفاء >90٪ في حال عدم وجود مقاومة للميترونيدازول)**
- ميترونيدازول + أوميبرازول + كلاريثرومايسين

$H_2RA$: حاصرات مستقبلات H2

### المعالجة الداعمة

قبل البدء بالمعالجة الداعمة طويلة الأمد للداء القرحي الهضمي، يجب أن توجه عناية خاصة نحو ازالة كل عوامل الخطورة الأكثر أهمية لحدوث النكس القرحي وهما: الخمج بالهيليكوباكتر البوابية واستخدام الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية. حالات فرط الإفراز مثل الورم المفرز للغاسترين يجب نفيها قبل التفكير بإعطاء معالجة داعمة عند الأشخاص المصابين بقرحات ناكسة بدون خمج بالهيليكوباكتر البوابية. المرضى الذين لديهم قصة حدوث اختلاطات قرحية، نكس قرحي متكرر، أو قرحات سلبية الهيليكوباكتر، وهؤلاء الذين يفشلون في التخلص من الخمج بالهيليكوباكتر بالرغم من المعالجة المناسبة، كل هؤلاء يجب أن يعتبروا مؤهلين للمعالجة الداعمة المضادة للإفراز. مع ذلك، حتى المرضى المصابين باختلاطات القرحة الهضمية قد لا يحتاجون للمعالجة الداعمة في حال القضاء على الخمج بالهيليكوباكتر البوابية. المعالجة الداعمة تتضمن إعطاء حاصرات مستقبلات $H^2$ أو مثبطات مضخة البروتون بجرعة تماثل نصف الجرعة المستطبة في المعالجة البدئية.

### المعالجة والوقاية من القرحات الناجمة عن مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

المعالجة المثلى لمرضى القرحات المعدية العفجية الناجمة عن تعاطي الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروتيدية هي التوقف عن تناول هذه الأدوية. إذا كان لا مفر من استمرار تعاطي هذه الأدوية، فإنه يجب إعطاء معالجة مثبطة للإفراز بالمشاركة معها. اعتماداً على سلامتها العالية وقدرتها على شفاء القرحات المعدية العفجية بمعدل متسارع سواء استمر استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أم لا، فإن مثبطات مضخة البروتون مفضلة على كل من حاصرات مستقبلات H2 والميزوبروستول في معالجة القرحات المعدية العفجية المرافقة لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

وبسبب المعدل الهام لحدوث الاختلاطات الحرجة المترافقة مع هذه الأدوية والترافق الضعيف مع الأعراض الهضمية (مثل الألم البطني، تمدد البطن، الغثيان و/أو اللذع) مع وجود أذية بمخاطية العفج والمعدة، فإن الوقاية من التقرح أصبحت الهدف المبدئي في تدبير سمية السبيل الهضمي المتعلقة بهذه الأدوية. عوامل الخطورة للأذية المتعلقة بهذه الأدوية تم تحديدها بشكل واضح وتتضمن: تقدم السن (أكبر من 60 سنة)، قصة سابقة لداء قرحي هضمي أو نزف قرحي، الاستخدام المتزامن للمميعات أو الستيروئيدات، أمراض أخرى هامة مرافقة، واستخدام جرعات عالية من هذه الأدوية (الجدول 35-5). لقد استخدمت استراتيجيتين للوقاية من التقرح: الاستخدام المتزامن للأدوية مثل الميزوبروستول أو مثبطات مضخة البروتون، وتطور أدوية حديثة من هذه المجموعة أكثر أمناً مثل المثبطات النوعية لـ COX-2. الميزوبروستول هو مشابه للبروستاغلاندين E1، يقلل بشكل واضح حدوث كلاً من القرحات العفجية والمعدية عند المرضى الذين يستخدمون مضادات الالتهاب اللاستيروتيدية عن طريق زيادة وتقوية المسار المعتمد على البروستاغلاندين. لذلك هذا الدواء يقلل إفراز الحمض المعدي ويعزز دفاعات المخاطية. مع ذلك، هذا الدواء يترافق مع تأثيرات جانبية هامة مع معدل عالي لإيقاف الدواء كنتيجة لهذه التأثيرات، خصوصاً عندما يعطى 4 مرات باليوم. أشيع الأعراض هي الإسهال. على الرغم من أن أعراضاً مثل الألم البطني، الغثيان،

الجدول 35-5. عوامل الخطورة لحدوث القرحات المتعلقة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

المؤكدة

تقدم السن
قصة سابقة للقرحة
معالجة مرافقة بالستيروئيدات
معالجة مرافقة بالمميعات
جرعات عالية من الدواء
اضطرابات جهازية خطيرة

المحتملة

الخمج المرافق بالهيليكوباكتر البوابية
تدخين السجائر
تناول الكحول

والنفخة قد تحدث أيضاً. جرعة منخفضة من الميزوبروستول (200 ميكغ 3مرات باليوم) لها تقريباً نفس فعالية إعطاء الدواء لأربع مرات باليوم في الوقاية من القرحة المعدية والعفجية. مع انخفاض طفيف في حدوث التأثيرات الجانبية.

الاستراتيجية الثانية للوقاية من قرحات مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية هي إعطاء المواد المثبطة للإفراز مثل مثبطات مضخة البروتون بالمشاركة مع هذه الأدوية. أو استبدال هذه الأدوية التقليدية بواحد من الأدوية الحديثة المثبطة النوعية لـ COX-2. وطبقاً للمعلومات المتوافرة من التجارب السريرية. فإن مثبطات مضخة البروتون لها الأولوية عن حاصرات مستقبلات H2 في الوقاية من التقرح المعدي العفجي بالإضافة إلى تحسن الأعراض الهضمية أثناء استمرار المعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. وبشكل مشابه فإن مثبطات مضخة البروتون لها قدرة على الوقاية من التقرح الهضمي تفوق الميزوبروستول مع أعراض جانبية مرافقة أقل. مع ذلك فإن الميزوبورستول وليس مثبطات مضخة البروتون وجد بالتجارب السريرية أنه يقلل من حدوث الاختلاطات القرحية.

عند مقارنة المثبطات النوعية لـ COX-2 مع الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية التقليدية نجد أنه عند استخدام هذه الأدوية الحديثة يحدث نقص واضح في معدل حدوث القرحات المعدية العفجية. كما أن الدراسات تشير أيضاً إلى أن مثبطات COX-2 تقلل بشكل واضح الأعراض الجانبية الهضمية مقارنة مع الأدوية التقليدية.

ورغم أن هذا الموضوع لا يزال موضع خلاف. فإن معظم الدلائل الحالية لا تقترح أن الهيليكوباكتر البوابية تزيد من معدل حدوث القرحات المرافقة لاستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. لذلك، لا يوصى بإجراء اختبارات لكشف الهيليكوباكتر البوابية ومعالجتها عند المرضى الذين يستخدمون مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية بدون قصة داء قرحي. وبالعكس. المرضى الذين لديهم قصة سابقة للقرحات أو الاختلاطات القرحية يجب أن يجرى لهم اختبارات وعلاج للهيليكوباكتر البوابية في حال وجودها قبل البدء بالمعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

حالياً توجد أدوية حديثة من مضادات الالتهاب اللاستيروتيدية اكثر أماناً للجهاز الهضمي تخضع للتجارب السريرية. مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية المحررة للنيتريك أوكسيد أظهرت نقصاً في السمية للمعدة والعفجعند مقارنتها مع الأدوية التقليدية وذلك في دراسات صغيرة.

## الجراحة

بسبب التطور الهائل الحاصل في المعالجات الدوائية المثبطة للحمض. وإدراك أن الداء القرحي يمكن شفاؤه عن طريق معالجة الخمج بالهيليكوباكتر البوابية وإيقاف مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. فإن الجراحة في الوقت الحاضر لها دور هامشي في معالجة الداء القرحي الهضمي غير المختلط. في الوقت الحالي تستطب الجراحة فقط لتدبير الاختلاطات. وخاصة انسداد مخرج المعدة والانثقاب. بعض المقاربات الجراحية المختلفة تم توضيحها في الشكل 35-4.

## عسر الهضم غير القرحي

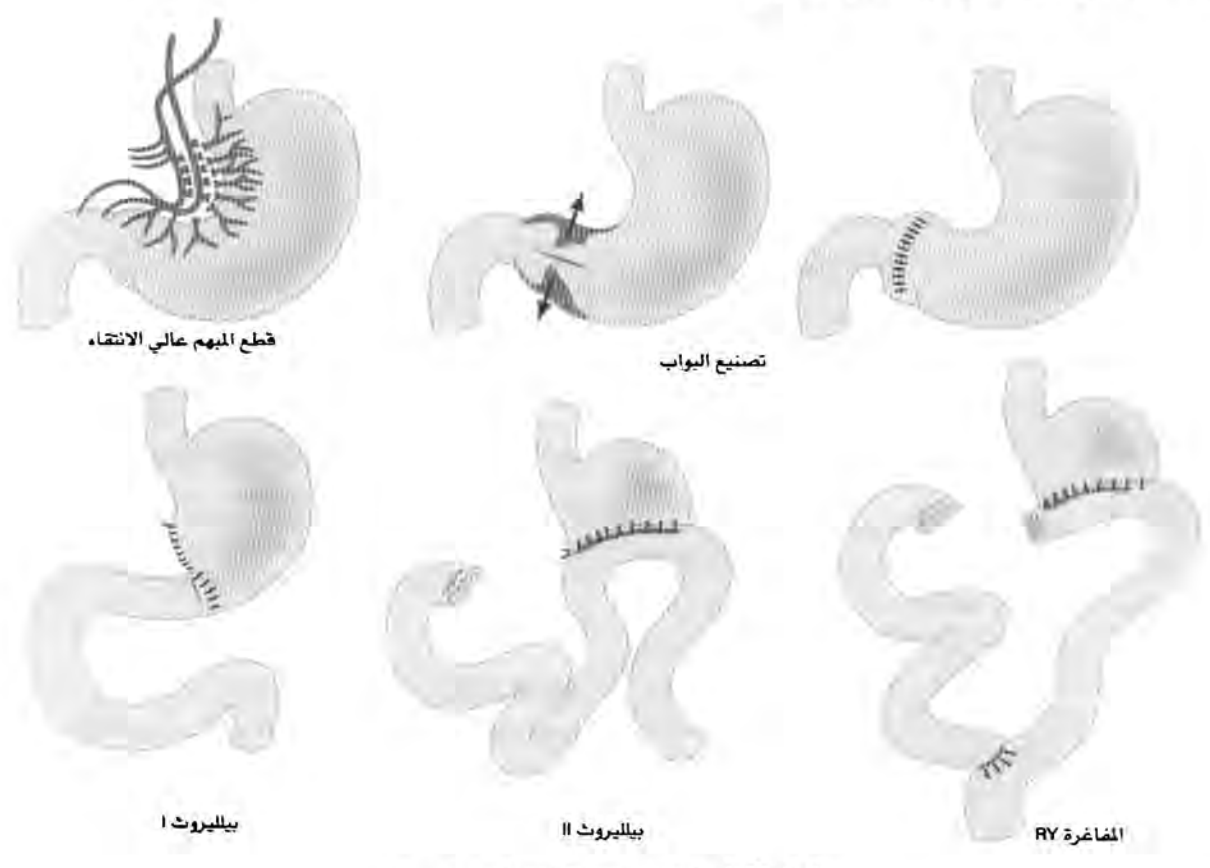
عسر الهضم هو عرض كلاسيكي للداء القرحي الهضمي. وهو من المشاكل السريرية الشائعة. وقد يشاهد عند 25-40٪ من الكهول. مع ذلك. فقط 15-25٪ من مرضى عسر الهضم وجد لديهم قرحة معدية أو عفجية. البقية شخص لديهم عسر هضم غير قرحي أو وظيفي. وهي حالة على الأرجح لها علاقة بإدراك غير طبيعي للأحداث في المعدة ناجم عن فرط حساسية حشوية واردة. الدلائل الحديثة تقترح أن 40٪ تقريباً من مرضى عسر الهضم غير القرحي (NUD) لديهم تأذي في استجابة التكيف لقاع المعدة. أعراض عسر الهضم قد تكون مزمنة. ناكسة. أو حديثة الوقوع. خطة العمل التشخيصية يجب أن تقوم على نفي الأسباب الأخرى لعسر الهضم مثل خزل المعدة وسرطان المعدة.

## التدبير

هناك 3 استراتيجيات ممكنة لتدبير مرضى (NUD) (الشكل 35-3) يستطب التقييم التنظيري العاجل للأشخاص الأكبر من 45 سنة أو الأشخاص الذين لديهم أعراض تدعو للريبة مثل نقص الوزن. الإقياءاتالمتكررة. عسر البلع. النزف الهضمي. فقر الدم. قصة عائلية قوية لوجود سرطان المعدة. أو كتلة غير طبيعية بالبطن. التنظير العاجل يستطب لنفي وجود أمراض خطيرة. خاصة سرطان المعدة وسرطان المري. في حال وجود قرحة معدية أثناء التنظير تؤخذ منها عدة خزعاتمن أجل الدراسة النسيجية لنفي وجود خباثات. ثم تعطى المعالجة القرحية ويعاد التنظير بعد ذلك للتأكد من الشفاء. لأن القرحة غير الشافية يمكن أن تكون في بعض الأحيان تظاهراً لسرطانة المعدة. التصوير الظليل باستخدام اللقمة الباريتية ضعيف الحساسية والنوعية لذلك لم يعد يوصى به في تقييم عسر الهضم.

**الخيار الثاني**، عند معالجة المرضى الأصغر من 45 سنة مع NUD بدون أعراض تدعو للريبة. نقوم بإعطاء معالجة تجريبية مضادة للإفراز لمدة 1-2 شهر. يستطب إجراء التنظير عند المرضى الذين يفشلون بالاستجابة لهذه المعالجة. من المهم تجنب الاستخدام الطويل للأدوية في هذه الحالة. خصوصاً بسبب وجود نسبة عالية من المرضى يحدث لديهم تحسن على الدواء الوهمي.

**الاستراتيجية الثالثة**: لتدبير NUD تتضمن إجراء الاستقصاءات غير الباضعة لتحري الهيليكوباكتر البوابية. يليها معالجة بالصادات الحيوية للمرضى ذوي النتائج الإيجابية. هذه المعالجة تفترض تحقيق شفاء للقرحة في حال وجودها. إزالة الأهبة للتقرح. والحفاظ على المصادر. خاصة عند المرضى الأصغر من 45 سنة بدون أعراض مريبة. معدل الخمج بالهيليكوباكتر البوابية في المجتمع يجب أيضاً أن يوضع بالحسبان لأن الاختبارات غير الباضعة تكون أقل دقة في حال كان انتشار هذا الخمج أقل من 10٪. هذه المقاربة. على الرغم من تبنيها



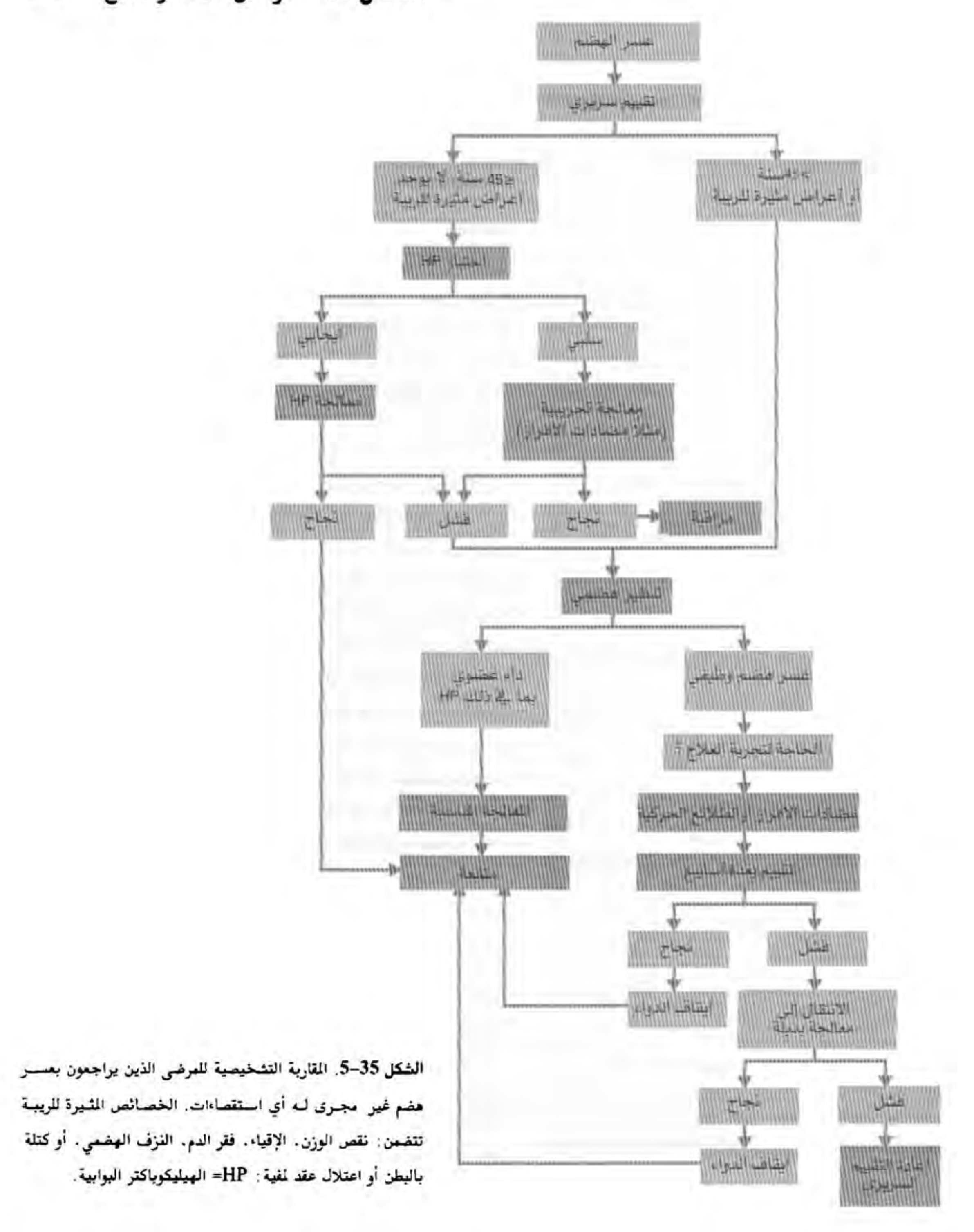

**الشكل 35-4.** العمليات الجراحية للداء القرحي الهضمي.

من قبل البعض، لم يثبت أنها فعالة في تحسن NUD. علاوة على ذلك، فإن المعالجة كيفما اتفق بالصادات الحيوية قد تترافق مع تغير في الفلورا المعوية الطبيعية، زيادة مقاومة الهيليكوباكتر البوابية وغيرها من الجراثيم غير المستهدفة بالعلاج، وسلسلة من التأثيرات الجانبية مثل التهاب الكولون المرافق للصادات والتهاب الكولون بالمطثيات.

## تناذر زولينجر - أليسون

يتصف هذا التناذر بوجود مستويات مرتفعة للغاسترين في المصل. هذا الغاسترين يتم إنتاجه من الأورام المفرزة للغاسترين والتي تتوضع على الأغلب في البنكرياس والعفج. فرط غاسترين المصل يحرض فرط إفراز الحمض والببسين في المعدة، والذي قد يؤدي إلى قرحات هضمية، التهاب عفج وصائم، التهاب مري، وإسهالات. هذا التناذر يعتبر سبباً غير شائع للداء القرحي الهضمي حيث يشكل أقل من 1٪ مجمل الأسباب. الأورام المفرزة للغاسترين في هذا التناذر تدعى الغاسترينوما، وتتوضع عادة في ما يسمى مثلث الغاسترينوما، وهذا المثلث يقع ما بين القطعة الثانية والثالثة للعفج ومنطقة الاتصال ما بين رأس وجسم البنكرياس، والقناة المرارية. 75٪ من مجمل أورام الغاسترينوما تكون حالات إفرادية. البقية 25٪ تعتبر جزءاً من تناذر التنشؤ الصماوي العديد النمط I، (MEN-I). وهي حالة تنتقل وراثياً بشكل مسيطر مع توضع على الصبغي 11، وتترافق بشكل وصفي مع فرط نشاط جارات الدرق، وأورام نخامية. كل المرضى المصابين بالغاسترينوما الإفرادية وبدون وجود أي دلائل على حدوث نقائل للكبد يجب أن يجرى لهم استقصاء جراحي على نية استئصال الداء الموضعي والناجي. لسوء الحظ، وعلى الرغم من الاختبارات التشخيصية المتعددة، لا يشاهد ورم عند 10٪ على الأقل من حالات تناذر زولينجر - أليسون المشخصة.

يجب الشك بهذا التناذر عند المرضى الذين يحدث لديهم داء قرحي هضمي متكرر مع غياب الخمج بالهيليكوباكتر البوابية أو قصة استعمال مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، وأيضاً مرضى القرحات العفجية المتعددة، والتوضعات غير الطبيعية للقرحات (القسم البعيد من العفج، الصائم)، والمرضى الذين يعانون من إسهال شديد أو معند أو داء القلس المعدي المريئي الشديد والمعند. على الرغم من أن الداء القرحي الهضمي يحدث عند أكثر من 90٪ من حالات تناذر زولينجر - أليسون. بينما 35٪ من المرضى يراجعون بشكوى إسهال فقط. يتم وضع التشخيص لهذا التناذر عندما يكون تركيز الغاسترين بالمصل أثناء الصيام اكثر من 1000 بيكوغرام/مل مع وجود فرط إفراز للحمض في المعدة. في حالات الشك (أي عيار الغاسترين <1000 بيكوغرام/مل) فإن إيجابية اختبار التحريض بالسيكرتين سوف تؤكد التشخيص. يعتبر هذا الاختبار إيجابياً عند حدوث زيادة ≤200 بيكوغرام/مل في عيار الغاسترين المصلي بعد حقن السيكرتين مقارنة مع ما قبل الحقن. هذا الاختبار إيجابي عند 90٪ تقريباً من مرضى تناذر زولينجر - أليسون مع ارتفاع متوسط لقيم الغاسترين. الناتج الحمضي القاعدي يرتفع (<15 ميلي مول/ساعة بدون جراحة سابقة للمعدة منقصة للحمض و<5 ميللي مول/ساعة في حال وجود جراحة سابقة) عند أكثر من 90٪ من مرضى هذا التناذر. ولأن الغاسترينوما




**الشكل 35-5.** المقاربة التشخيصية للمرضى الذين يراجعون بعسر هضم غير مجرى له أي استقصاءات. الخصائص المثيرة للريبة تتضمن: نقص الوزن، الإقياء، فقر الدم، النزف الهضمي، أو كتلة بالبطن أو اعتلال عقد لمفية. HP= الهيليكوباكتر البوابية.

نعنبر سبباً غير شائع نسبياً لحدوث فرط غاسترين المصل، فإنه يجب وضع السببيات الأخرى بالحسبان. أشيع أسباب فرط غاسترين المصل هي الخمج بالهيليكوباكتر البوابية المتوضع في الغار أو اللاكلوريدية المتعلقة إما بنقص الحمض داخل لمعة المعدة بسبب التهاب المعدة الضموري أو المعالجة المضادة للإفراز بمثبطات مضخة البروتون. فرط غاسترين المصل يمكن أن يتم ربطه بأسباب أخرى مثل الاحتباس في الغار المعدي (بعد جراحات القرحة)، الاستئصال الواسع للأمعاء الدقيقة، الانسداد المزمن لمخرج المعدة، والقصور الكلوي المزمن. لذلك فإن إثبات وجود حالة فرط إفراز الحمض بواسطة تحليل عصارة المعدة يعتبر أمراً ضرورياً لتشخيص تناذر زولينجر- أليسون.

متى ما وضع تشخيص فرط غاسترين المصل، وتم نفي الأسباب الواضحة، يجب بذل كل الجهد لتحديد مكان الورم المفرز للغاسترين ثم استئصاله. أفضل اختبار تصويري مفرد لكشف الغاسترينوما هو اختبار ومضان مستقبلات السوماتوستاتين (SRS)، وهو أكثر حساسية من أي وسيلة استقصائية أخرى بما في ذلك الطبقي المحوري والمرنان والإيكو، على الرغم من أن الإيكو عبر التنظير (EUS) له حساسية

مساوية لتحديد مكان الورم البدئي في البنكرياس. في حال وجود نقائل للكبد لابد من أخذ خزعات عبر الجلد من هذه النقائل وذلك بتوجيه من الإيكو أو الطبقي المحوري. أما في حال عدم وجود نقائل كبدية، فإن اختبار SRS سوف يقوم بتحديد المكان البدئي للورم في 60٪ من الحالات. إذا كان المريض قابلاً للجراحة واختبار SRS إيجابي، فإنه لا حاجة لدراسات استقصائية أخرى من أجل تحديد مكان الورم البدئي. أما إذا كان SRS سلبي، فإن إجراء مرنان، تصوير أوعية، أو EUS سوف يكشف الأماكن المحتملة للورم البدئي في 15٪ إضافية من الحالات. عادة ما يتم كشف أورام متعددة في البنكرياس والعفج عند مرضى تناذر MEN-1 وعلى الرغم من أن دور الجراحة عند هؤلاء المرضى أقل. فإن البعض يوصي بالجراحة إذا كانت الآفة ذات قطر أكبر من 3سم وتم تحديد ذلك بواسطة الاستقصاءات التصويرية قبل الجراحة. وذلك للإقلال من احتمال حدوث النقائل الكبدية. مع ذلك، نادراً ما يحدث هجوع ناجح أو طويل الأمد عند هؤلاء المرضى.

كل مرضى تناذر زولينجر - أليسون، سواء كانت حالتهم إفرادية أو عائلية، يحتاجون للمعالجة بمضادات الإفراز بعد وضع التشخيص وأثناء التقييم البدئي لمحاولة تحديد موقع الغاسترينوما. هؤلاء المرضى يجب أن يعالجوا بالبدء بمثبطات مضخة البروتون وبجرعة ضعف الجرعة الطبيعية المستخدمة لمعالجة القرحات المعدية العفجية الشائعة. عند المرضى الذين لا يستطيعون تناول الأدوية عن طريق الفم يمكن إعطاءهم البانتوبرازول وريدياً بجرعات تتراوح ما بين 80-240 ملغ يومياً، وكذلك المرضى المجرى لهم جراحة. هدف المعالجة هو أن يصبح الناتج الحمضي القاعدي اقل من 10 ميللي مول/ساعة وذلك في الساعة التي تسبق الجرعة التالية من الدواء. المعالجة المزمنة بمثبطات مضخة البروتون تؤدي إلى تثبيط مستمر لإفراز الحمض، سيطرة جيدة على الأعراض، شفاء تام لأي آذيات مخاطية، وتأثيرات جانبية قليلة.

## الخزل المعدي

الخزل المعدي تناذر يتصف بوجود تأخر في إفراغ المعدة. مما يؤدي إلى تأذي العبور الطعامي من المعدة إلى العفج، مع عدم وجود أي انسداد ميكانيكي. أعراض الركودة المعدية تتضمن الشبع الباكر أو السهل، النفخة، الغثيان، والإقياء. ولأن الأعراض تزداد سوءاً مع تناول الطعام، فإن المريض عادة ما يراجع بقهم، نقص وزن، وعوز غذائي. يوجد طيف واسع من الاضطرابات السريرية التي تترافق مع تأذي الإفراغ المعدي (الجدول 35-6). يعتبر الداء السكري أشيع أسباب خزل المعدة، وأكثر من 60٪ من مرضى السكري يشكون من أعراض الركودة المعدية. وعلى الرغم من أن الخزل المعدي يشاهد بشكل وصفي عند الأشخاص المصابين منذ فترة طويلة بالسكري الشبابي (10 سنوات أو أكثر) النمط I، والذين يوجد لديهم اختلاطات أخرى مثل اعتلال الأعصاب المحيطية والذاتية، اعتلال كلوي، واعتلال الشبكية، فإن الأعراض الهضمية تكون شائعة أيضاً خلال العقد الأول من التشخيص. يبدو أن الخزل المعدي السكري يحدث كنتيجة لاعتلال دائم عصبي في الأعصاب الذاتية والمعوية، والتغيرات العابرة في السيطرة على السكر، أو المشاركة ما بينهما. خزل المعدة مجهول السبب شائع أيضاً وهو يشمل الحالات التي لا يمكن تحديد سبب واضح فيها. حوالي ثلث هؤلاء المرضى لديهم خزل معدي بسبب فيروسي، مع ارتشاح فيروسي في ضفائر Myenteric في المعدة. المرضى الذين أجري لهم جراحة على المعدة، خاصة الذين

**الجدول 35-6. أسباب تأخر الإفراغ المعدي.**

**أسباب ميكانيكية**
- الداء القرحي الهضمي، البواب المتندب
- الخباثات: سرطان المعدة، لمفوما المعدة، سرطان البنكرياس
- جراحة المعدة: قطع المبهم، استئصال المعدة، المفاغرة RY
- داء كرون

**أسباب صماوية واستقلابية**
- السكري
- قصور الدرق
- حالة قصور الكظر
- اضطرابات الشوارد
- القصور الكلوي المزمن

**الأدوية**
- مضادات الكولين
- الأفيونات
- شادات الدوبامين
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

**اضطرابات العضلات الملساء في المعدة**
- تصلب الجلد
- الداء النشواني
- التهاب العضلات/التهاب الجلد والعضلات
- الانسداد الكاذب
- الحثل التوتري العضلي

**الاعتلال العصبي**
- تصلب الجلد
- الداء النشواني
- الانسداد الكاذب
- اعتلال الأعصاب الذاتية

**اضطرابات الجهاز العصبي المركزي أو الاضطرابات النفسية**
- أورام جذع الدماغ
- أذيات الحبل الشوكي
- القهم العصابي
- الشدة

**متفرقات**
- الخزل المعدي مجهول السبب
- داء القلس المعدي المريئي
- عسر الهضم غير القرحي (الوظيفي)
- الدنف السرطاني أو القهم

كان لديهم انسداد مخرج معدة قبل الجراحة كاختلاط للداء القرحي، مؤهبين أيضاً بشكل شائع لحدوث خزل معدي لديهم. أخيراً، داء باركنسون، الاضطرابات الرثيانية، فرط أو قصور الدرق، الانسداد المعوي المزمن الكاذب والعديد من التناذرات نظيرة السرطانية تترافق أيضاً مع الخزل المعدي.

التقييم التشخيصي لتأخر إفراغ المعدة يجب أن يركز على نفي الاضطرابات البنيوية والاستقلابية. يعتبر التنظير الاختبار البدئي المفضل لنفي وجود انسداد ميكانيكي في مخرج المعدة. كذلك الصور الشعاعية الظليلة للأمعاء الدقيقة قد تكون مفيدة لنفي آفات الأمعاء الدقيقة، شوارد المصل، تعداد كريات الدم، ودراسة الدرق، كلها استقصاءات لابد من إجراءها. وعندما تكون نتائج هذه الاستقصاءات

سلبية، فإن الدراسة بومضان النظائر المشعة (تفريسة إفراغ المعدة) باستخدام وجبة مختلطة صلبة - سائلة، تستطيع قياس تأخر الإفراغ المعدي. إن تحديد وتقييم إفراغ المواد الصلبة أهم من الناحية السريرية من إفراغ السوائل. في بعض الحالات الخاصة الصعبة، فإن قياس الضغوط في السبيل الهضمي وتخطيط المعدة الكهربائي قد يساعدان بالتشخيص.

تدبير الخزل المعدي يبدأ بالتعرف على ومعالجة العامل المسبب القابل للإصلاح. الأدوية التي تقلل من الإفراغ المعدي مثل المخدرات، مضادات الكولين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، يجب تجنبها. ولأن إفراغ السوائل أسهل من إفراغ المواد الصلبة، وغالباً ما يتم المحافظة على قدرة المعدة على إفراغ السوائل في حالات الخزل المعدي. لذلك تعديلات بسيطة على الحمية قد تساعد بالعلاج. يجب تعديل الحمية لتتضمن الأطعمة المخفوقة والمطحونة إضافة للسوائل. كما يجب تجنب الأطعمة الغنية بالدهون والأغذية الحاوية على الألياف لأنها تثبط إفراغ المعدة في الحالات الطبيعية، وهي أقل قابلية للإفراغ. الخيارات العلاجية محدودة وتتضمن استخدام الأدوية طليعة الحركية Prokinetic، والتي هي أدوية تحسن العبور في السبيل الهضمي.

الميتوكلوبراميد هو حاصر لمستقبلات الدوبامين ويسهل أيضاً تحرر الاستيل كولين من نهايات الأعصاب الكولينرجية في المعي، وبالتالي يسرع الإفراغ المعدي. فعالية الميتوكلوبراميد متناقصة، والمعالجة طويلة الأمد تختلط بالتأثيرات الجانبية وحدوث التحمل. التأثيرات الجانبية تحدث عند أكثر من 20٪ من المرضى وتتضمن: الخمول، القلق، التعب، الأرق، التململ، الهياج، تأثيرات خارج هرمية، ثر الحليب، واضطراب الدورة الشهرية. الجرعة النموذجية هي 10 ملغ قبل الوجبات بـ 20-30 دقيقة وعند النوم. مع أنه يمكن زيادة الجرعة إلى 80 ملغ/يوم أو تخفيضها إلى 20 ملغ/يوم. يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي.

السيسابريد cisapride هو عامل يزيد الفعالية الحركية للمعدة عن طريق تسهيل تحرر الأستيل كولين في ضفاتر Myentric، وهو لم يعد يستخدم في الوقت الحاضر وغير متوافر بشكل روتيني في الولايات المتحدة وغيرها من البلدان بسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة المترافقة مع استخدامه. أشيع التظاهرات الجانبية هي الصداع، المغص، والإسهال. لقد ذكر حدوث تسرع قلب بطيني، رجفان بطيني، وتطاول المسافة QT عند إعطاء هذا الدواء مع الأدوية الأخرى المثبطة للسيتوكروم P-450.

الاريثرومايسين صاد حيوي من زمرة الماكروليدات يحرض مستقبلات motilin في العضلات الملساء والموجودة في كل مستويات السبيل الهضمي. التأثير الحركي للاريترومايسين له علاقة بقدرته على تقليد تأثير الببتيد المعدي المعوي المسمى motilin وبالتالي يحرض تقلص العضلات الملساء وبالتالي يساعد المعدة عل تسريع إفراغ الأطعمة الصلبة والسوائل. الاريثرومايسين قد يحسن بشكل دراماتيكي إفراغ المعدة عند المرضى السكريين المصابين بخزل معدي شديد وذلك عند إعطاؤه وريدياً بجرعة 1-3 ملغ/كغ كل 8 ساعات. الاستخدام طويل الأمد لهذا الدواء بجرعة 250 ملغ -500 ملغ عن طريق الفم كل 8 ساعات عند مرضى الركودة المعدية، له فعالية محدودة، وذلك بسبب تسرع المناعة، الآثار الجانبية، أو كليهما.

المرضى المعندين على هذه المعالجات، فإنه قد يكون من الضروري اللجوء للجراحة، عن طريق وضع أنبوب صائمي مع أو بدون فغر معدة. التغذية الجهازية الكاملة TPN نادراً ما تستطب. أما الاستئصال الجراحي فيجب أن يوضع بالحسبان عند المرضى المصابين بركودة معدية معندة تالية للجراحة. ناظم الخطا المعدي وغيره من المواد المحركة، خاصة الحاصرات الحديثة لمستقبلات السيروتونين، هي قيد الدراسة والبحث حالياً وقد تكون خياراً علاجياً في المستقبل.

## إفراغ المعدة السريع

يعد إفراغ المعدة لسريع من المشاكل السريرية الأقل شيوعاً مقارنة مع خزل المعدة. تناذر الإغراق يصف التظاهرات الهضمية والجهازية الناجمة عن الوصول الباكر لكميات كبيرة فعالة تناضحياً من الطعام إلى الأمعاء الدقيقة. تناذر الإغراق عادة ما يشاهد عند تأذي وظيفة المعدة التخزينية الطبيعية، وكذلك وظيفة السحن، والغربلة، وغالباً بعد إجراء جراحة للداء القرحي الهضمي. الإفراغ المتسارع للمواد الغذائية مفرطة التوتر إلى الأمعاء الدقيقة يؤدي إلى توسع الأوعية الحشوية وتحرر الببتيد الفعال وعائياً. تناذر الإغراق الباكر يحدث بعد 30 دقيقة تقريباً من تناول الطعام حيث يشعر المريض بامتلاء بالشرسوف، الألم، الغثيان، الإقياء، الشبع الباكر، وعلامات وعائية حركية مثل التوهج، الخفقان، والتعرق. الأعراض اللاحقة مثل التعرق، الرعاش، والضعف، تحدث بعد ساعتين تقريباً من تناول الطعام وقد تكون ناجمة عن نقص سكر الدم بسبب فرط إفراز الأنسولين الارتدادي. معالجة تناذر الإغلاق تتضمن تعديل الحمية لتصغير الحجم والحمل التناضحي الذي يتم إفراغه إلى الأمعاء الدقيقة. الوجبات الصغيرة المتعددة الفقيرة بالكربوهيدرات، فصل السوائل عن الأطعمة الصلبة وتجنب السوائل مفرطة التوتر واللاكتوز عادة ما يكون مساعداً. عند فشل هذه الإجراءات، يعطى الأوكتريوتيد octreotide بجرعة 25-50 ميكروغرام حقناً تحت الجلد قبل تناول الطعام بـ 30 دقيقة. هذا الدواء يعمل عن طريق إبطاء الإفراغ المعدي والعبور المعوي بالإضافة لتثبيط إفراز الأنسولين. الإجراءات الجراحية لإبطاء الإفراغ المعدي لها معدل نجاح محدود.

## انفتال المعدة

يحدث انفتال المعدة عند ما تلتف المعدة حول نفسها. هذا الحدث قد يكون عابراً مؤدياً إلى أعراض بسيطة، أو قد يؤدي للانسداد وحتى الإقفار والتنخر. الانفتال المعدي البدئي يشكل ثلث الحالات، ويحدث تحت مستوى الحجاب الحاجز، حيث تكون الأربطة المثبتة رخوة جداً لأسباب خلقية أو مكتسبة. أما الانفتال المعدي الثانوي يحدث فوق مستوى الحجاب الحاجز بالترافق مع الفتوق جنيب المري أو غيرها من العيوب الحجابية. انفتال المعدة الحاد يتظاهر بألم شديد ومفاجئ في أعلى البطن أو الصدر. التهوع المستمر يؤدي إلى إقياءات صغير الحجم، مع عدم القدرة على إدخال أنبوب أنفي معدي. هذه الأعراض المتشاركة، تدعى أيضاً ثلاثية بورشاردتز Borchardt's، يجب أن توجه إلى شك سريري قوي بوجود انفتال معدة حاد. انفتال المعدة المزمن قد يترافق مع أعراض بسيطة أو لا نوعية مثل الانزعاج

الشرسوفي، اللذع، امتلاء البطن أو النفخة، والقرقرة، خاصة بعد تناول الطعام. تشخيص انفتال المعدة يتم بواسطة التصوير الظليل للجهاز الهضمي العلوي حيث يظهر وجود انسداد غير متوقع في مكان الانفتال. انفتال المعدة الحاد يستدعي إجراء جراحة عاجلة بسبب الخطورة العالية ومعدل الوفيات المرتفع في حال حدوث الإقفار المعدي أو الانثقاب. المعالجة تتضمن تثبيت المعدة جراحياً وإصلاح أي فتوق مرافقة جنيب المري.

## البازهر Bezoar

يعرف البازهر بأنه تراكم مستمر لأجسام أجنبية في المعدة. وعلى الرغم من أنها قد تحدث كنتيجة لعادات الطعام غير المعتادة (عادة أكل الشعر)، فإن معظم البازهر عند الكبار يتكون بشكل رئيسي من مشتقات الخضار. وذلك عند المرضى الذين إجريت لهم جراحة سابقة أثرت على الوظيفة الحركية للمعدة. المضغ السيئ وتناول كميات كبيرة من المواد الصلبة غير القابلة للهضم يمكن أن يساهم في تشكل البازهر. المرضى عادة ما يراجعون بأعراض عسر هضم. وبشكل أقل شيوعاً، البازهر قد يؤدي إلى قرحات ركودية (قرحات دراجستيدت)، والتي قد تؤدي إلى نزف هضمي حاد أو مزمن أو إلى حدوث الانثقاب. التشخيص يتم عن طريق تصوير السبيل الهضمي العلوي أو التنظير.

معظم البازهر المعدي يمكن تحطيمه ميكانيكياً وبالتالي يمكن سحبه أو تركه ليمر بشكل تلقائي. البازهر الذي لا يمكن إزالته بواسطة التنظير أو غسيل المعدة، أو الذي يؤدي لحدوث اختلاطات قد يستدعي إجراء جراحة. بعد الاستئصال الناجح للبازهر، ينصح المريض بتجنب الخضار والفواكة النيئة. العوامل المحركة قد تساعد أيضاً في منع حدوث النكس. أما عادات تناول الشعر أو غيره من الأجسام الأجنبية غير القابلة للهضم فتتطلب إجراء استشارة ومعالجة نفسية.

# الفصل 36

# أمراض الأمعاء الالتهابية

بالرغم من أن عدداً من العضويات الخامجة والآليات غير الإنتانية (الدوية، الأشعة، الإقفار، إلخ) يمكن أن تؤدي لالتهاب الأمعاء، فإن مصطلح الداء المعوي الالتهابي IBD يشير بشكل عام إلى مرضين مجهولين السبب، التهاب الكولون التقرحي، وداء كرون. تشخيص IBD يتم عن طريق الربط ما بين الملامح السريرية، التنظيرية، الشعاعية، والنسيجية. التهاب الكولون التقرحي يتصف بوجود تغيرات التهابية تشمل مخاطية الكولون بطريقة مستمرة، تبدأ من المستقيم وتمتد للأعلى. اعتماداً على مدى امتداد المرض يمكن تقسم التهاب الكولون التقرحي إلى التهاب المستقيم (المستقيم فقط) التهاب المستقيم والسين، التهاب الكولون الأيسر (يمتد حتى الزاوية الطحالية)، أو التهاب الكولون الشامل. هذا التصنيف مهم لأسباب تتعلق بالإنذار والعلاج. وعلى عكس التهاب الكولون التقرحي، فإن داء كرون يمكن أن يصيب أي قسم من السبيل الهضمي، وغالباً بطريقة غير متواصلة، ويتصف بوجود التهاب عبر الجدار مما يؤدي لحدوث الاختلاطات مثل الخراجات، النواسير، والتضيقات. وبالرغم من الطبيعة المزمنة لهذين المرضين، فإن المعالجات الحديثة المضادة للالتهاب تحمل أملاً كبيراً في المساعدة على الإقلال من الإمراضية وتحسين نوعية الحياة، عند الأشخاص المصابين.

## السببيات

في الوقت الحالي، النظريات المتعلقة بإمراضية IBD تتضمن خلل التنظيم في الاستجابة المناعية المعوية الطبيعية إلى العوامل البيئية (مثل جراثيم اللمعة) عند الأشخاص المؤهبين وراثياً. وعلى الرغم من أن أسباب IBD لا تزال غير معروفة، فإن التطورات الحديثة في فهم العوامل الوراثية، المناعية، والبيئية بدأت بفك الرموز المتعلقة بسببيات هذه الاضطرابات المعقدة.

### العوامل الوراثية

بسبب التطورات الحاصلة في علم الوراثة والمورثات، تم التعرف على عدد من المواقع المشتبهة على صبغيات متعددة في IBD، مما يدعم السبب المورثي المتعدد لهذا الاضطراب. تحليل أحد المواقع على الصبغي 16، والذي يدعى بالموقع IBD1، أدى لمعرفة إضافية بوجود نوويد nucleotid مفرد متعدد الأشكال أو زيحان طفري لنواتج المورثة Nod2. الطفرات متماثلة الزيجوت للمورثة Nod2 تترافق مع زيادة بمقدار أكثر من 20 ضعف في الأهبة للمرض، بينما الطفرات متغايرة الزيجوت تترافق مع زيادة بـ 3 أضعاف فقط في الأهبة. هذه الطفرات يعتقد أنها تشكل 15-25٪ تقريباً من حالات داء كرون، ولها علاقة بالتوضعات في نهاية الدقاق وليس بالداء الكولوني.

مورثة المستضد البشري للكريات البيضاء HLA التي تتوضع على الصبغي 6 لها دور هام في حدوث IBD، خاصة داء كرون، الذي في التوائم المتماثلة يكون معدل التوافق 50٪ تقريباً، مقارنة مع التهاب الكولون التقرحي الذي يكون فيه معدل التوافق 10٪. الأبحاث على كلا المرضين أظهرت وجود ترافق مع HLA النوعية النمط الفرادي، ولكن لا يوجد أي نمط فرادي مرتبط بشكل حاسم مع أي اضطراب.

حوالي 10٪ من مرضى IBD لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالمرض، كما أن أقارب الدرجة الأولى للمرضى المصابين بـ IBD لديهم خطورة بمقدار 10-15 ضعف للإصابة بـ IBD، وبشكل سائد داء مماثل للداء المصاب به المريض. أخيراً، ترافقات وراثية نادرة تم وصفها بالترافق مع IBD أو الأمراض الشبيهة بـ IBD، وتتضمن تناذر تورنر، تناذر هيرمانسكي - بودلاك، تناذر داون، داء خزن الجليكوجين النمط I، وعدد من اضطرابات نقص المناعة.

### العوامل المناعية

في الحالة المناعية الطبيعية للأمعاء، يوجد وفرة في الأنسجة اللمفية المفعلةحديثاً في المخاطية، وهذا تم وصفه بأنه التهاب مسيطر عليه أو فيزيولوجي، وهو على الأرجح حدث كاستجابة للمواجهة الدائمة للمواد المستضدية (المشتقة من الحمية، المضيف، أو المصادر الأجنبية) والتي عبرت الحواجز الطبيعية الظهارية من اللمعة.

في IBDيوجد زيادة في فعالية العديد من الخلايا المختلفة المناعية المخاطية، ولكن التي تبدو أنها تلعب الدور الهام هي خلايا +CD4، T المساعدة (Th). إن خلايا CD4+Th يمكن تقسيمها أيضاً حسب منتجاتها من المواد طليعة الالتهابية إلى Th1 (العامل المنخر الورمي α، الانترفيرون δ) أو Th2 (الانترليوكين - 4، -5، و-13). هذا التفريق هام لأن استجابة هذه الخلايا تقرر نوع الالتهاب الذي سيحدث. يبدو أن داء كرون هو استجابة Th1، بينما التهاب الكولون التقرحي يبدو أنه مشاركة ما بين كلا من النمط Th1، Th2 للاستجابة. إذا كان هناك زيادة تفعيل، وعدم قدرة على إيقاف التفعيل، أو نقص في تنظيم خلايا T، فإنه يوجد فقدان للإرقاء في الوسط المجهري للمخاطية في IBD، مع زيادة في نتائج الالتهاب المعوي..

### العوامل البيئية

تعتبر العوامل البيئية أقل العوامل فهماً في سببيات IBD. العديد من العوامل الخامجة بما في ذلك المتفطرة نظيرة السلية وفيروس الحصبة. اتهمت في إحداث IBD. ولكن ولا واحد منها يفي بمعايير العامل الممرض الحقيقي. العوامل البيئية موضع شك بسبب أن الداء أكثر شيوعاً في البلدان الصناعية. مع ذلك. فإن العامل البيئي الوحيد حتى الآن الذي يترافق بشكل واضح مع IBD هو تدخين السجائر. تدخين السجائر يبدو أنه واقي لالتهاب الكولون التقرحي، بينما المدخنين المصابين بداء كرون يكون لديهم داء أكثر هجومية مقارنة مع غير المدخنين. لم يعرف أي دور للحمية في إحداث IBD. ولكن حمية العناصر الطبيعية وانحراف مجرى البراز يمكن أن يقلل من نكس الالتهاب في داء كرون.

## الوبائيات

معدل حدوث وانتشار IBD يعكس العوامل الوراثية والبيئية التي تساهم بهذه الاضطرابات. على سبيل المثال، كلا المرضين أكثر شيوعاً في المناطق الشمالية، والعرق الأبيض. وبشكل خاص عند السكان المنحدرين من أصول أوروبية شمالية، ويتضمن ذلك سكان شمال أمريكا، أستراليا، جنوب أفريقيا. كما وجد أن اليهود الاشكناز لديهم معدل إصابة أكثر بـ 2-8 أضعاف بهذه الاضطرابات مقارنة مع غير اليهود. وعلى الرغم من أنه أكثر شيوعاً في المجموعات السابقة الذكر، إلا أن IBD يمكن أن يصيب أي مجموعة عرقية أو دينية في أي مكان بالعالم.

في الولايات المتحدة الأمريكية يوجد أكثر من مليون شخص مصابين بـ IBD. ومعدل الحدوث للحالات الجديدة هو 3-10 حالة جديدة لكل 100.000 من الناس. وخلال العقود الماضية، كان معدل حدوث التهاب الكولون التقرحي ثابتاً، بينما معدل الحدوث لداء كرون ازداد بالتدريج. كما أن معدل الإصابة يختلف حسب العمر مع ذروة حدوث ما بين العقد الثاني والرابع من الحياة، يليها ذروة ثانية حول العقد السادس من الحياة. هذا المرض يصيب كلا الجنسين بنفس النسبة.

## الملامح السريرية

### التهاب الكولون التقرحي

التهاب الكولون التقرحي يتصف بوجود التهاب مزمن في السطح المخاطي للمستقيم ويمتد للأعلى عبر الكولون بطريقة مستمرة. إن امتداد وشدة الالتهاب الكولوني تحدد الإنذار والتظاهرات(بدء مخاتل أو حاد).

معظم المرضى يتظاهر لديهم الداء في البداية بإسهال، ألم بطني، الحاح للتبرز، نزف مستقيمي، ومرور المخاط عبر المستقيم. حوالي 40-50٪ من المرضى لديهم التهاب مستقيم أو التهاب سين ومستقيم،30-40٪ من المرضى لديهم داء ممتد حتى الزاوية الطحالية، بينما الـ 20-25٪ من المرضى المتبقين لديهم إصابة تشمل كامل الكولونات. المرضى الذين لديهم إصابة في المستقيم أو المستقيم والسين قد يمتد الداء بعد 10 سنوات إلى أقسام إضافية من الكولون في 15٪ من الحالات. حوالي 20-25٪ من المرضى المصابين بالتهاب شامل للكولونات، عادة سوف يحتاجون لاستئصال كولون خلال 2-5 سنوات من التشخيص اعتماداً على شدة التهاب الكولون لديهم. وعلى النقيض من ذلك، اقل من 10٪ من المرضى المصابين بداء طفيف أو إصابة بالمستقيم فقط سوف يحتاجون لاستئصال كولوني بعد 10 سنوات من التشخيص. المرضى قد يراجعون بتظاهرات خارج معوية مثل الحمامى العقدة، التهاب قزحية، التهاب عنبية، أو التهاب مفاصل قبل ظهور الأعراض المعوية.

السير السريري الوصفي لهذا الداء هو هجمات متقطعة مزمنة يليها فترات من الهجوع. علامات السير السريري السيئ تتضمن حدوث الألم البطني، التجفاف، الحرارة، وتسرع القلب. التظاهرات السريرية التي تتضمن عدد مرات التغوط، الحرارة، معدل النبض، وجود الدم بالبراز، بالإضافة إلى وجود فقر الدم، وارتفاع سرعة التثفل ESR، تم استخدامها لتقييم شدة التهاب الكولون التقرحي.

### الاختلاطات الكبرى

**الكولون العرطل السمي و/أو الانثقاب.** الكولون العرطل السمي يتصف بحدوث توسع واضح عيانياً في الكولونات يترافق مع ارتفاع حرارة، ألم بطني، تجفاف، تسرع قلب، والإسهال المدمى، والذي قد يتطلب تداخل جراحي عاجل. قد يحدث الانثقاب في الكولون العرطل السمي أو عند مريض لديه التهاب كولون فعال، خاصة عند المرضى المعالجين بالستيروئيدات.

**فقر الدم.** وهذا بسبب الفقدان الواضح للدم من الكولون المصاب إضافة إلى تثبيط النقي بفعل الحالة الالتهابية. النزف الصاعق غير شائع.

**السرطانة الغدية بالكولون.** يزداد احتمال حدوث السرطان بمقدار 10-20 ضعف (في حال كان المرض ممتداً بعد الكولون السيني) وذلك بعد 10-20 سنة من تشخيص المرض مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. يوصي بإجراء تنظير كولونات مع أخذ خزعات للدراسة النسيجية كل سنتين بعد 8 سنوات من تشخيص المرض في حالات التهاب الكولون الشامل، وبعد 12-15 سنة عند مرضى التهاب الكولون الأيسر، يليها تنظير سنوي بعد 20سنة من الإصابة بالمرض. التهاب المستقيم لا يترافق مع زيادة في احتمال حدوث السرطان. المرضى المصابين بـ IBD مع التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي لديهم خطورة عالية، ويوصى بإجراء المسح السنوي لديهم بعد التشخيص البدئي. متى ما شوهد عسر التصنع، وهو نذير للسرطان، يوصى باستئصال الكولون.

### داء كرون

هذا الداء قد يصيب أي قسم من السبيل المعدي المعوي، والذي يحدد التظاهرات السريرية هو مكان الإصابة ونوع الالتهاب. وعلى عكس التهاب الكولون التقرحي، في داء كرون يتوضع الالتهاب ضمن الجدار. ويمكن أن يصبح جدار الأمعاء سميكاً، متليفاً، ومتضيقاً. أما سطح المخاطية فقد يبدو مثل الحجارة المرصوفة بسبب حدوث الوذمة مع التقرحات الخطية. يمكن أن تحدث أيضاً شقوق عميقة وتؤدي لحدوث

انثقابات مجهرية مع تشكل النواسير. الداء قد يكون مستمراً. ولكن غالباً ما توجد مناطق سليمة تتخلل مناطق الإصابة. المساريقا يمكن أن ترتشح بالدهن وتعرف باسم الشحم الزاحف. الحبيبومات تشاهد في 25-30٪ من العينات النسيجية في داء كرون، ولا تشاهد في التهاب الكولون التقرحي. هذا الداء غالباً ما يكون موجوداً لعدة أشهر أو سنوات قبل التشخيص. وعند الأطفال قد يكون تأخر نمو هو العرض الوحيد الظاهر.

هناك ثلاثة نماذج رئيسية لتوزع المرض في داء كرون. أشيعها هو التوضع الدقاقي الكولوني، والذي يشمل القسم النهائي من الدقاق والقسم القريب من الكولون، وهو يشاهد عند 40٪ من الحالات. داء كرون الدقاقي الأعوري قد يقلد العديد من الأمراض الأخرى بما في ذلك التهاب الزائدة الحاد. الأعراض الشائعة تتضمن ألم في الربع السفلي الأيمن من البطن، ارتفاع حرارة، نقص وزن. وفي بعض الأحيان كتلة التهابية مجسوسة. الالتهاب المزمن والذي يؤدي للتليف والتضيق، قد ينجم عنه انسداد معوي جزئي أو كامل. ويتظاهر ذلك سريرياً بألم بطني، توسع بطن، غثيان، وإقياء. ولأن فيتامين B12 والأملاح الصفراوية يتم امتصاصهما في القسم النهائي من الدقاق، فإن داء كرون المتوضع في نهاية الدقاق أو العمل الجراحي المجرى لاستئصال نهاية الدقاق سوف يؤدي لعوز فيتامين B12 وعوز الفيتامينات الذوابة في الدهون A,E,K,D وذلك نتيجة لسوء امتصاص الأملاح الصفراوية.

ثاني المواقع من حيث الشيوع هو إصابة الأمعاء الدقيقة، خاصة القسم النهائي من الدقاق، وهو يشاهد عند حوالي 30٪ من المصابين بهذا الداء. تحدث نفس الاختلاطات، مثل النواسير، والتي قد تحدث ما بين القطع المعدية المختلفة (معوية معوية أو معوية كولونية). الأمعاء والجلد الأمعاء والمثانة، والأمعاء والمهبل (مستقيمي مهبلي).

المكان الثالث الأكثر شيوعاً لتوضع الداء هو الكولونات، وهو يشاهد في 25٪ من حالات داء كرون. وعلى الرغم من أن هذا الداء غالباً ما يبتعد عن إصابة المستقيم، فإن 30-40٪ من المرضى يظهر لديهم إصابات عجانية مزعجة مثل النواسير، الشقوق، والخراجات. ويعتبر الإسهال العرض الأساسي ولكن مع نزف أقل عادة مقارنة مع التهاب الكولون القرحي. التفريق ما بين توضع داء كرون بالكولون والتهاب الكولون التقرحي قد يكون صعباً.

المواقع الأخرى لتوضع داء كرون نادرة (5٪). وتشمل المري، المعدة، والعفج الجراحة ليست شافية في داء كرون. مع ذلك، فإنه بعد مرور 10 سنوات على تشخيص هذا الداء، فإن أكثر من 60٪ من المرضى سوف يحتاجون للجراحة. يوجد معدل نكس عالي، حيث أن 70٪ من المرضى يحدث لديهم نكس مشاهد بالتنظير بعد سنة من الجراحة و50٪ يحدث لديهم نكس عرضي خلال 4 سنوات.

### الاختلاطات الكبرى

**تضيق الأمعاء الدقيقة أو الكولون.** وهذا قد يؤدي إلى انسداد معوي أو ركودي مع فرط نمو جرثومي.

**داء شديد في مخاطية الدقاق.** وهذا قد يؤدي إلى سوء امتصاص فيتامين B12 (وبالتالي حدوث فقر دم عرطل الخلايا وتأثيرات جانبية عصبية في حال عدم معالجته). وسوء امتصاص الأملاح الصفراوية (وبالتالي حدوث الإسهال الناجم عن الإفراز الكولوني المحرض بالأملاح الصفراوية غير الممتصة). نقص الوزن قد ينجم عن سوء الامتصاص العام بسبب ضياع سطح الامتصاص.

**النواسير.** الالتهاب عبر الجدار قد يؤدي إلى نزح تلقائي إلى الأعضاء المجاورة مثل العرى المعوية (نواسير معوية معوية) والمثانة (نواسير معوية مثانية). الجلد (نواسير معوية جلدية). والمهبل (نواسير معوية مهبلية) أو قد يؤدي إلى تشكل الخراجات حول الأمعاء أو في غيرها من الأنسجة المحيطة.

**حصيات الكالسيوم أوكزالات البولية.** سوء امتصاص الدهون المزمن يؤدي إلى ارتباط الحموض الدسمة الحرة الموجودة في اللمعة مع الكالسيوم، مما يسمح بامتصاص الأوكزالات (والتي في الحالة الطبيعية تكون ضعيفة الامتصاص بسبب تشكيلها معقدات غير ممتصة مع الكالسيوم في لمعة المعي). المرضى المجرى لهم فغر دقاق و/أو لديهم نقص حجم مزمن بسبب الإسهالات لديهم أيضاً خطورة متزايدة لتشكل حصيات حمض البول.

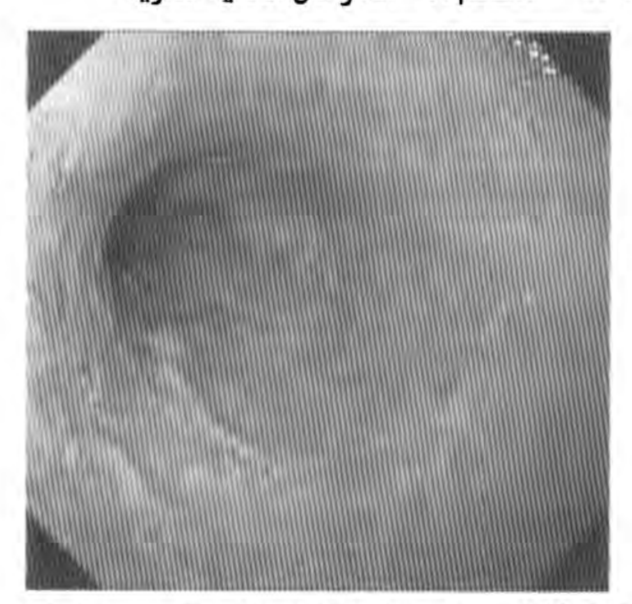
**السرطان.** في حال توضع الإصابة في الكولون فإن خطورة حدوث السرطان مشابهة لما ذكر في التهاب الكولون التقرحي (انظر سابقاً). معدل حدوث سرطان الأمعاء الدقيقة واللمفوما يزداد بشكل بسيط عند مرضى داء كرون.

**النزف الصاعق.** النزف الصاعق في داء كرون غير شائع.

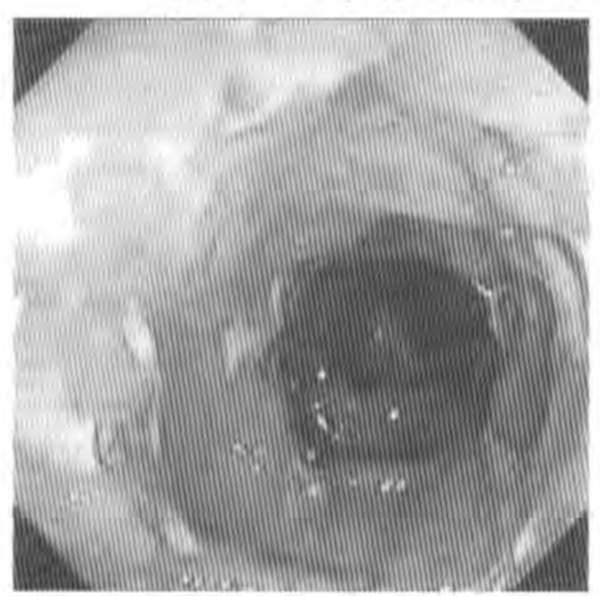
## التشخيص

إن تشخيص الإصابة بـ IBD يتم اعتماداً على الربط ما بين التظاهرات السريرية، التحاليل المخبرية، الموجودات التنظيرية والشعاعية، والخصائص النسيجية. التحاليل المخبرية غير نوعية وغالباً ما تعكس وجود حالة التهابية (ارتفاع البيض) مع/أو فقر دم. عيار الأضداد الهيولية المضادة للعدلات ما حول النواة perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody يكون إيجابياً في 70٪ من حالات التهاب الكولون التقرحي، ولكن نادراً ما يكون إيجابياً عند مرضى داء كرون. كما أن الأضداد الفطرية السكرية الجعوية Saccharomyces ccrevisiae تكون أكثر شيوعاً عند مرضى داء كرون ونادرة عند مرضى التهاب الكولون التقرحي. مع ذلك، فإن هذه الاختبارات المصلية ليست نوعية بشكل كاف لكي تستخدم في الممارسة السريرية. زرع البراز للبحث عن البيوض والطفيليات وفحص البراز للبحث عن ذيفان المطثية والعوامل الممرضة المعوية يجب إجراؤه لأن هذه الإنتانات تقلد IBD.

تنظير الكولونات عند مرضى التهاب الكولون التقرحي يظهر وجود مخاطية محببة، نقص علامات الأوعية الدموية، نقص الانعكاس المخاطي، وتقرحات سطحية، (الشكل 36-1). في الحالات الأكثر شدة تكون المخاطية هشة مع تقرحات عميقة ونضحة exudate. المرضى المصابين منذ فترة طويلة يوجد لديهم سليلات (بوليبات) كاذبة، تمثل جزر من المخاطية السليمة موجودة في مناطق تقرح سابقة. التنظير في داء كرون (الشكل 36-2) قد يظهر وجود تقرحات قلاعية، قرحات



الشكل 36-1. موجودات التنظير في التهاب الكولون التقرحي. حيث يشاهد التهاب منتشر يتصف بالإحمرار، الوذمة، الهشاشية، والنزوف.



الشكل 36-2. موجودات التنظير في داء كرون. حيث يشاهد قرحات خطية في مناطق حاوية على مخاطية طبيعية.

عميقة خطية، وذمة، إحمرار، نضحة، وهشاشية مع مناطق ذات مخاطية طبيعية تتداخل معها (الأذيات القافزة skip lesions).

في داء كرون، يبقى التصوير الظليل للأمعاء الدقيقة أفضل وسيلة للدراسة متوافرة حالياً لتحري الصائم والدقاق. المناطق المصابة تكون متوذمة ومتسمكة الجدار مما يؤدي لحدوث انفصال ما بين العرى المعوية، وقد تظهر الصورة أيضاً وجود تقرحات بالمخاطية، نواسير، أو تضيقات. التضيق الطويل، الشديد في القسم النهائي من الدقاق يدعى بشكل شائع علامة خيط المسبحة string sign (الشكل 36-3). القرحات الخطية مع المخاطية المتوذمة أو غير المصابة يعطي مظهراً وصفياً للمخاطية يشبه الحجارة المرصوفة. التصوير الطبقي المحوري يمكن أن يكشف ثخانة الجدار المعوي مع الالتهاب المحيط بالإضافة إلى النواسير والخراجات داخل البطن.



الشكل 36-3. صورة ظليلة للأمعاء الدقيقة المصابة بداء كرون. تظهر مناطق مصابة وأخرى سليمة ـ علامة خيط المسبحة.

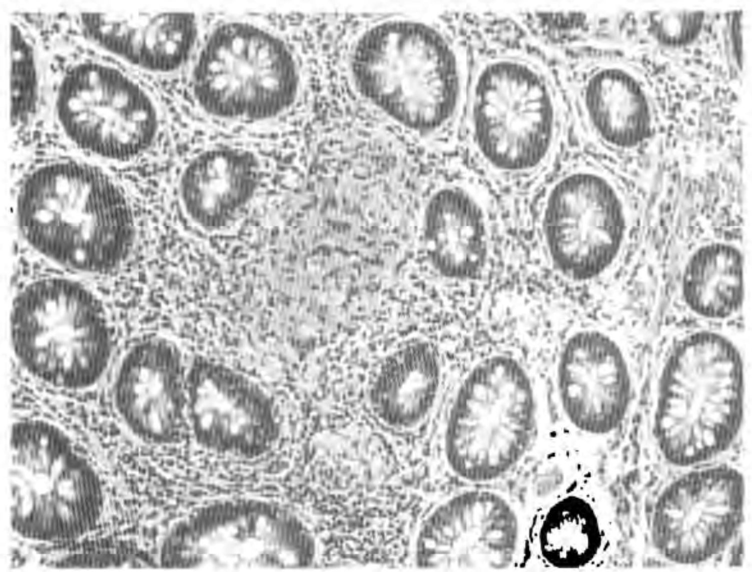
الخزعات من المخاطية في التهاب الكولون التقرحي تظهر وجود تشويه معماري خفي، مع خراجات في الخبيئات مع ارتشاح بالخلايا البلازمية، العدلات، اللمفاويات، والحمضات، (الشكل 36-4). في داء كرون، يكون الالتهاب ضمن الجدار وغالباً بؤري. تشكل الحبيبومات يشاهد في 30٪ من الحالات. ويساعد في تشخيص داء كرون (الشكل 36-5).

## التشخيص التفريقي

التشخيص التفريقي لـ IBD يشمل التهاب الكولون الخمجي، التهاب الكولون الإقفاري، التهاب الأمعاء الشعاعي، الالتهاب المعوي الكولوني الناجم عن الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية NSAID، التهاب الرتوج، التهاب الزائدة، الخباثات المعدية المعوية، وتناذر الأمعاء الهيوجة. عند المرضى الذين يحدث لديهم بدء حاد لإسهالات مدماة، فإن المسببات الخمجية التي يجب نفيها هي السالمونيلا المعوية، الشيغيلا، الكامبيلوباكتر الصائمية، العصيات الكولونية O157 ، والمطثية. الخمج باليرسينيا المعوية يقلد داء كرون لأن هذه الجرثومة تحدث التهاب دقاق، اعتلال عقد مساريقية، ارتفاع حرارة، إسهال، وألم بطني في الحفرة الحرقفية اليمنى. الخمج بالمتفطرة السلية، الأسطوانيات، والزحار يجب نفيه عند مرضى الخطورة العالية لأن هذه الأمراض يمكن أن تقلد IBD. والمعالجة بالستيروئيدات القشرية يمكن أن تؤدي إلى انتشار الخمج وحدوث الوفاة.



**الشكل 36-4.** الخزعة من الخاطية تظهر تفرعات الخبيئات وخراجات الخبيئات المميزة لالتهاب الكولون التقرحي.



**الشكل 36-5.** خزعة من الكولون تظهر وجود ارتشاح التهابي مزمن مع الحبيبومات.

## التظاهرات الخارج معوية

على الرغم من أن كلاً من التهاب الكولون التقرحي وداء كرون يصيبان بشكل أولي الأمعاء، فإنهما يترافقان مع تظاهرات في الأجهزة العضوية الأخرى، مما يعكس الطبيعة الجهازية لهذه الاضطرابات. معظم هذه التظاهرات تحدث بشكل أكثر تكراراً في حال إصابة الأمعاء، وفي بعض الحالات تصبح أصعب علاجاً من الداء المعوي نفسه.

الشكوى الأكثر شيوعاً هي التهاب المفاصل. والذي يوجد منه نوعان الأول اعتلال مفاصل غير مشوه، محيطي. يصيب المفاصل الكبيرة، غير متناظر، سلبي المصل (20٪ من المرضى) والذي قد يصيب الركبة، الورك، المعصم، المرفق. هذا الاعتلال المفصلي المحيطي عادة ما يماشي سير الإصابة الكولونية (التهاب مفاصل كولوني) وعادة ما يستمر لأسابيع قليلة فقط. أما النمط الثاني من التهاب المفاصل فهو مركزي في توضعه، وفعاليته لا تشابه الداء المعوي. وهو يتكون من التهاب المفصل العجزي الحرقفي و/أو التهاب الفقار الرثياني. التهاب الفقار الرثياني (5-10٪ من مرضى IBD) يتظاهر بألم أسفل الظهر وتيبس. وعلى الرغم من أن النمط المورثي HLA-B27 لا يزداد في IBD، فإنه وجد أن 75٪ من الأشخاص المصابين بـ IBD والتهاب الفقار الرثياني يكون HLA-B27 إيجابياً لديهم. التهاب المفصل العجزي الحرقفي لوحده (بدون التهاب فقار رثياني) أكثر شيوعاً في IBD (حتى 80٪ من المرضى) ولكن العديد من هؤلاء المرضى يكونوا لا عرضيين.

الاختلاطات الكبدية لـ IBD تتضمن كلاً من الأمراض داخل الكبد وأمراض الطرق الصفراوية. الأمراض داخل الكبد تشمل تشحم الكبد، التهاب ما حول الأوعية الصفراوية، التهاب الكبد المزمن الفعال، والتشمع. التهاب ما حول الأوعية الصفراوية هو الأكثر شيوعاً وعادة ما يكون لا عرضي. ويتم التعرف عليه بوجود شذوذات فقط بالفوسفاتاز القلوية والجاما جلوتاميل ترانس ببتيداز في التحاليل

**الجدول 36-1. التظاهرات الخارج معوية للداء المعوي الالتهابي IBD.**

| |
|---|
| **الجلد** |
| الحمامى العقدة |
| تقيح الجلد المواتي |
| **الكبد والطرق الصفراوية** |
| التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي |
| التحصي الصفراوي |
| التهاب الكبد المناعي الذاتي |
| **العضلات والعمود الهيكلي** |
| التهاب المفاصل سلبي المصل |
| التهاب الفقار الرثياني |
| التهاب المفصل العجزي الحرقفي |
| **العين** |
| التهاب العنبية |
| التهاب ظاهرة الصلبة |
| **متفرقات** |
| حالة فرط الخثور Hyper Coagulable |
| فقر دم انحلالي مناعي ذاتي |
| الداء النشواني |

المخبرية. ونسيجياً بواسطة التهاب السبيل البابي وتنكس القنيات الصفراوية. وهو قد يترقى إلى التشمع. الالتهاب ما حول الأوعية الصفراوية غالباً ما يدعى التهاب الأوعية الصفراوية المصلب صغير القناة (انظر بالأسفل).

أمراض الطريق الصفراوي تشمل زيادة في معدل حدوث الحصيات المرارية والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي PSC. وهو داء كبدي صفراوي مزمن يتصف بوجود تليف للقنوات الصفراوية داخل وخارج الكبد. ويحدث عند 1-4٪ من مرضى التهاب الكولون التقرحي وأقل شيوعاً في داء كرون. بشكل عام. حوالي 70٪ من مرضى PSC لديهم التهاب كولون تقرحي. التليف يؤدي للتضيق في الأقنية الصفراوية، والذي بدورة يؤدي إلى التهاب طرق صفراوية متكرر (ارتفاع حرارة، ألم في المراق الأيمن، ويرقان) ويترقى إلى التشمع. إضافة لذلك، 10٪ من المرضى يحدث لديهم سرطان طرق صفراوية. المعالجة الدوائية أو الجراحية لـ IBD لا تعدل من سير PSC. ومعظم المرضى سيترقى لديهم الداء إلى التشمع وقصور الكبد خلال 5-10 سنوات ما لم يتم إجراء زرع كبد.

الاختلاطات الجلديان الكلاسيكيان لـ IBD هما: تقيح الجلد المواتي والحمامى العقدة. تقيح الجلد المواتي (5٪ من المرضى) يتظاهر بقرحة وصفية ذات قاعدة متنخرة، تتوضع عادة بالساق. القرحة قد تنتشر وتصبح أكبر وأعمق، ومحطمة للأنسجة الرخوة. تقيح الجلد يتماشى مع فعالية IBD في 50٪ من الحالات. المعالجة عادة ما تكون بالستيروئيدات الجهازية مع/أو الحقن ضمن الآفة. الخيارات العلاجية الأخرى تتضمن: الدابسون، السيكلوسبورين، وانفليكسيماب. الحمامى العقدة (10٪ من المرضى، عادة مع اعتلال مفاصل محيطية) تتظاهر على شكل عقيدة مرتفعة وممضة، عادة على السطح الأمامي للظنبوب. وهي تشفى بدون ندبة. وتستجيب لمعالجة الداء المعوي المستبطن.

التظاهرات العينية لـ IBD هي التهاب العنبية والتهاب ظاهر الصلبة (5٪). التهاب العنبية (أو التهاب القزحية) هو آفة التهابية في الحجرة الأمامية وتتظاهر برؤية مشوشة، رهاب ضوء، صداع، واحتقان ملتحمة. المعالجة الموضعية تتضمن الستيروئيدات والأتروبين. التهاب ظاهر الصلبة هو حالة أقل خطورة وتتظاهر على شكل حرقة بالعين، واحتقان بالصلبة. وتعالج بالستيروئيدات الموضعية.

الاختلاطات الأخرى لـ IBD تشمل فقر الدم المزمن (شائع)، تبقرط الأصابع واعتلال مفصلي عظمي ضخامي (غير شائع عند البالغين)، وزيادة معدل حدوث الداء الصمي الخثري (غير شائع) والداء النشواني (نادر).

## التفريق ما بين التهاب الكولون التقرحي وداء كرون

بشكل عام، يمكن وضع تشخيص التهاب الكولون التقرحي وداء كرون اعتماداً على الموجودات التي تم وصفها في الفقرات السابقة، وتلك التي تم ذكرها في الجدول 36-2. وكما نلاحظ أن معظم مرضى داء كرون لديهم إصابة بالأمعاء الدقيقة، آفات قافزة، والألم. بينما معظم مرضى التهاب الكولون التقرحي لديهم إسهال مدمى مع إصابة المستقيم، مع داء مستمر، سطحي الانتشار. المعايير التنظيرية، الشعاعية، والنسيجية تساعد على التفريق ما بين هذين المرضين. مع ذلك، في بعض الأحيان يوضع تشخيص التهاب كولون غير محدد بسبب تداخل الموجودات. مثلاً، داء كرون في الكولون قد يتظاهر على شكل إصابة مستقيمية مستمرة، سطحية ومشابهة لالتهاب المستقيم التقرحي. ومن جهة أخرى التهاب الكولون التقرحي المزمن يمكن أن في بعض الأحيان أن يؤدي لإصابة التهابية في الدقاق الانتهائي. في العديد من الحالات غير المحددة، الفحص المتكرر والمعاد يكون ضرورياً، و/أو الاختلاطات التي تحصل تساعد في التعرف على نوعية الداء.

## المعالجة (تحريض الهدأة [الهجوع] والمحافظة عليها)

كجزء من التدبير البدئي لمرضى IBD، على الطبيب أن يقرر امتداد ويقيم شدة المرض. مرضى الداء الطفيف أو المعتدل يمكن تدبيرهم كمرضى خارجيين مع مراقبة لصيقة من طبيب أمراض الهضم. أما ذوي المرض الشديد أو الصاعق والذي يتظاهر بألم بطني، ارتفاع حرارة، تسرع قلب، فقر دم، وارتفاع البيض، فإن حالتهم تستدعي قبولهم بالمشفى مع تدبيرهم من قبل فريق طبي متكامل. ولأن IBD داء مزمن ناكس، فإن المعالجة تركز على السيطرة على الهجمات الحادة مع تحريض الهدأة والمحافظة عليها. الخيارات العلاجية لالتهاب الكولون التقرحي وداء كرون تم تلخيصها في الجدول 36-3.

**الجدول 36–2 الخصائص التفريقية**

| | التهاب الكولون التقرحي | داء كرون |
|---|---|---|
| مكان الإصابة | يصيب الكولون فقط | أي مكان في السبيل المعدي المعوي |
| | المستقيم دوماً مصاب | يوفر المستقيم |
| نمط الإصابة | مستمر | آفات قافزة |
| الإسهال | مدمى | عادة غير مدمى |
| الألم البطني الحاد | نادر | متكرر |
| الداء العجاني | لا يوجد | 30٪ من المرضى |
| النواسير | لا توجد | موجودة |
| الموجودات التنظيرية | تقرحات سطحية | قرحات نفاطية الشكل وعميقة |
| | حمراء، هشة | منظر الحجارة المرصوفة |
| الموجودات الشعاعية | مظهر أنبوبي بسبب فقدان التقببات الكولونية | علامة خيط المسبحة في الدقاق الانتهائي |
| | | كتلة في الحفرة الحرقفية اليمنى، نواسير، خراجات |
| الخصائص النسيجية | المخاطية فقط | عبر الجدار (خلالي) |
| | خراجات في الخبيئات | خراجات خبيئية، حبيبومات (30٪) |
| التدخين | واقي | يسيء لسير المرض |
| المصليات | pANCA أكثر شيوعاً | ASCA أكثر شيوعاً |

ASCA= الأضداد السكرية الفطرية الجعوية. PANCA= الأضداد الهيولية ما حول النواة المضادة للعدلات.

**الجدول 36–3. خيارات العلاج**

| شدة المرض | التهاب الكولون التقرحي | داء كرون |
|---|---|---|
| طفيفة | مركبات 5-ASA موضعياً وفموياً | . مركبات 5-ASA |
| | | . الصادات الحيوية |
| | | . حمية عنصرية |
| متوسطة | مركبات 5-ASA موضعياً وفموياً | . مركبات 5-ASA |
| | الستيروئيدات الفموية | . الصادات الحيوية |
| | أزاثيوبرين، 6-MP | . البوديسونيد أو الستيروئيدات الفموية |
| | | . أزاثيوبرين، 6-MP |
| | | . ميثوتريكسات |
| | | . انفليكسيماب |
| شديد | ستيروئيدات وريدية | . ستيروئيدات وريدية |
| | سيكلوسبورين | . انفليكسيماب |
| | أزاثيوبرين، 6-MP | . أزاثيوبرين، 6-MP |
| | الجراحة | . الجراحة |

5-ASA: 5 أمينوساليسيليك أسيد، 6-MP: 6 ميركابتوبورين.

## 5 . أمينوساليسيليك أسيد (5-ASA)

هذا الدواء يعطى إما عبر الفم أو موضعياً (تحاميل أو حقن شرجية). وهو دواء آمن وفعال في معالجة الداء الطفيف والمتوسط الشدة، وكذلك في الحفاظ على الهدأة. هذه المجموعة تتضمن السلفاسالازين، بجرعة 4–6غم/يوم مقسمة على عدة جرعات، والتي تتفعل بعد تحرر 5-ASA بعد الحل الجرثومي في الكولونات. التأثيرات الجانبية تشمل الصداع، الغثيان، والارتكاسات الجلدية. وقد تستدعي إيقاف المعالجة في 30٪ من الحالات. قد تحدث قلة نطاف قابلة للعكس عند إعطاء السلفاسالازين. أما الاختلاطات الخطيرة النادرة فتتضمن التهاب التامور والجنب، التهاب البنكرياس، ندرة المحببات، التهاب كلية خلالي، وفقر الدم الانحلالي. المرضى الذين يتناولون السلفاسالازين يحتاجون لمعالجة تعويضية للفوليك أسيد. المشتقات الحديثة من مركبات 5-ASA أصبحت شائعة الاستخدام بسبب تأثيراتها الجانبية الأقل. ونذكر من هذا المركبات الحديثة الميسالامين (Pentasa 4غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات، Asacol 2.4–4.8 غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات)، أو لسالازين (Dipentun، 1–2 غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات)، البالسالازيد (Colazal، 6.75 غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات). بالإضافة إلى الأشكال الموضعية (تحاميل Canasa 500 ملغ مرتين يومياً، أو Rowasa على شكل رحضات شرجية 4غم كل ليلة). معظم المرضى الذين لديهم حساسية للسلفاسالازين أو عدم تحمل، يستفيدون بنجاح من المركبات الحديثة لـ 5-ASA. نظام التوصيل (المعتمد على PH، التحرر البطيء، إلخ) لـ 5-ASA المعطاة عن طريق الفم يسمح بعلاج مناطق متعددة ضمن الأمعاء الدقيقة أو الكولون.

## الستيروئيدات

هذه العوامل يمكن استخدامها موضعياً، عن طريق الفم، وعن طريق الوريد، وهي فعالة جداً في السيطرة على الداء الفعال، ولكنها غير مفيدة في الحفاظ على الهدأة. تستطب هذه الأدوية في الحالات المتوسطة والشديدة وعند المرضى الذين تفشل 5-ASA في علاجهم. الداء الأكثر استعمالاً هو البريدنيزون، وتبدأ المعالجة بجرعة ما بين 40–60 ملغ/يوم. المرضى يتحسنون بسرعة والدواء عادة ما يتم إيقافه بالتدريج بمعدل 5–10 ملغ/أسبوع حتى إيقاف الدواء. المرضى الذين لا تتحسن حالتهم بعد أسبوع من المعالجة عن طريق الفم، أو المصابين بمرض شديد فإنهم يعالجون بأفضل وجه ضمن المشفى مع إعطاء الستيروئيدات وريدياً، مثل الهيدروكورتيزون، بجرعة 300 ملغ/يوم أو ميثيل بريدنيزولون والذي يمكن أن يعطى إما بشكل تسريب مستمر أو على شكل 3 جرعات يومياً. الستيروئيدات القشرية لها عدد كبير من التأثيرات الجانبية عند استخدامها لفترة طويلة. البوديسونيد

(Entocort، 9 ملغ عن طريق الفم، يومياً) هو ستيروئيد قشري حديث مع استقلاب كبدي شديد للمرور الأول، وهو متوافر حالياً لعلاج داء كرون الدقاقي الأعوري، وقد يحقق نتائج طويلة الأمد مع تأثيرات جانبية قليلة.

## الصادات الحيوية

تستخدم الصادات الحيوية بشكل أساسي عند مرضى داء كرون الذين لديهم إصابة بالكولون أو العجان. الصادات الحيوية عبر الوريد تعتبر أيضاً جزءاً من المعالجة البدئية عند مرضى التهاب الكولون الشديد، السمي، أو الصاعق. أشيع الصادات المستخدمة هو الميترونيدازول (فلاجيل) والسيبروفلوكساسين (سيبرو). جرعة الميترونيدازول هي 20 مغ/كغ/يوم مقسمة إلى 3 جرعات. يجب تنبيه المريض للأعراض الجانبية للدواء مثل تأثير الديسلفيرام واعتلال الأعصاب المحيطية.

## معدلات المناعة

هذه المجموعة تضم الأزاثيوبرين (Imuran بجرعة 2.5 ملغ/كغ/يوم) ومستقلبه الفعال 6- ميركابتوبيورين (6-mp) (Purinethol بجرعة 1.5 ملغ/كغ/يوم) وكذلك الميثوتريكسات والسيكلوسبورين. يعتبر الأزاثيوبرين و6-MP من المعالجات الفعالة من أجل الحفاظ على الهدأة في كل من داء كرون والتهاب الكولون التقرحي. وتستخدم بشكل بدئي كعوامل بديلة عن الستيروئيدات. تأثيرها العلاجي له بدء بطيء (عدة أشهر) ولكنها بشكل عام آمنة وجيدة التحمل. خطط العلاج الأخرى تتضمن الحقن العضلي للميثوتريكسات (25 ملغ عضلي/أسبوع) من أجل إحداث الهدأة والحفاظ عليها في داء كرون الفعال، وإعطاء السيكلوسبورين وريدياً كمعالجة لحالات التهاب الكولون التقرحي الشديد المعندة على الكورتيزون. وبسبب التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية بالإضافة إلى ضرورة المتابعة اللصيقة للمرضى، فإن المرضى الذي يحتاجون لهذا النوع من العلاج يتم تدبيرهم على أفضل وجه من قبل طبيب أمراض الهضم.

## المعالجة الحيوية

وهو صنف حديث من الأدوية الهامة التي تستهدف بشكل انتقائي المظاهر النوعية للجهاز المناعي من أجل التثبيط. الأضداد وحيدة النسيلة الخيميرية (infliximab) ضد العامل المنخر الورمي α (Remicade 5ملغ/كغ وريدياً) أظهرا أنهما فعالان في تدبير داء كرون المتوسط إلى الشديد الفعالية وكذلك عند مرضى الداء المتنوسر.

## الطلائع الحيوية

وهي عبارة عن عضويات حية عند تناولها تكون قادرة على منع أو معالجة الداء المعوي. لقد تم تجربتها لمعالجة IBD لمنع حدوث النكس بعد الجراحة في داء كرون، ولعلاج التهاب الخزان بعد إجراء المفاغرة ما بين الخزان الدقاقي والقناة الشرجية.

## الدعم الغذائي

وهو من المعالجات المساعدة الهامة في تدبير مرضى IBD. مع ذلك فإن دورها في المعالجة البدئية محدود عند مرضى داء كرون المعوي. هؤلاء المرضى قد يحققون الهدأة ويحافظون عليها بواسطة التغذية الجهازية الكاملة TPN أو الحمية العنصرية بعد فترة طويلة (4 أسابيع على الأقل). العديد من مرضى داء كرون والتهاب الكولون التقرحي يحدث لديهم نقص وزن أثناء سورات المرض ويحتاجون لدعم بالسعرات. الفيتامينات والمعادن يمكن إعطاءها على شكل فيتامينات متعددة مع حمض الفوليك عن طريق الفم. يجب إعاضة فيتامين B12 جهازياً عند المرضى الذين لديهم إصابة شديدة في الدقاق أو الذين استؤصل الدقاق لديهم. المرضى المعالجين بالستيروئيدات القشرية يحتاجون لمعالجة تعويضية بالكلس وفيتامين D. أما المرضى المصابين إصابة شديدة بالأمعاء الدقيقة يحدث لديهم أيضاً سوء امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن (K، E، D،A)، عوز حديد، ونادراً المعادن الزهيدة. الحمية الخالية من اللاكتوز قد تكون ضرورية إضافة إلى الحمية ناقصة الألياف عند مرضى الداء الفعال أو في حال وجود تضيق.

## مضادات الإسهال والراتنجات الرابطة للأملاح الصفراوية

الأدوية المضادة للإسهال يجب أن تستعمل بحذر أثناء سورات التهاب الكولون لأنها يمكن أن تحرض حدوث توسع الكولون السمي. دورها الأساسي هو في السيطرة على الإسهال عند المرضى الذين أجري لهم استئصال سابق. عند استئصال أقل من 100 سم من الدقاق النهائي، فإنه يحدث عند المرضى سوء امتصاص للأملاح الصفراوية، وبالتالي تدخل الأملاح الصفراوية إلى الكولونات وتحدث إسهالاً إفرازياً. الراتنجات الرابطة للأملاح الصفراوية مثل الكوليستيرامين هي معالجات فعالة جداً. عندما يجرى للمريض جراحة استئصالية أوسع، فإن حوض الأملاح الصفراوية يستنزف، ويحدث سوء امتصاص للدهون. لذلك لا يعطى هؤلاء المرضى الراتنجات الرابطة للأملاح الصفراوية، ولكنهم يستجيبون للحمية ناقصة الدهون والإعاضة بالشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة مع مضادات الإسهال.

## التدبير الجراحي

يستطب التداخل الجراحي لمرضى الداء الشديد الذي لا يستجيب للمعالجة الدوائية (التهاب الكولون السمي، توسع الكولون السمي)، وللمرضى المصابين بتضيقات مسببة للأعراض، والمرضى الذين يعانون من التأثيرات الجانبية للمعالجة الدوائية. الاستطباب الآخر الأساسي للمعالجة الجراحية هو وجود عسر التصنع أو السرطان. عند مرضى التهاب الكولون التقرحي وبغض النظر عن امتداد المرض لديهم، فإنه يجب استئصال كامل الكولون، والمعالجة شافية. تاريخياً، كان العمل الجراحي البدئي الالتهاب الكولون التقرحي هو استئصال كامل الكولونات مع المستقيم مع ففر دقاق حسب Brooke. في الوقت الحاضر أصبحت العملية المختارة هي تصنيع خزان من الدقاق ومفاغرته مع القناة الشرجية عند معظم المرضى. في هذه العملية يتم استئصال الكولونات ويتم تصنيع خزان ثم مفاغرته مع الشرج مما يسمح بالتغوط عبر الشرج. اختلاطات هذه العملية هي حدوث التهاب بالخزان. يتم تجنب الجراحة عادة عند مرضى داء كرون بسبب معدل النكس العالي في مواقع الجراحة والحاجة لجراحات لاحقة. العديد من الإجراءات الجراحية عند مرضى داء كرون تم إجراؤها لتدبير

اختلاطاتهذا الداء، ويتضمن ذلك الاستئصال القطعي. رأب التضيق. استئصال الناسور. تفجير الخراج. يمكن تحسين نوعية الحياة بواسطة الجراحة عند مرضى IBD المزمنين بعد الاستئصال.

# الفصل 37

# تنشوءات السبيل المعدي المعوي

## سرطانة المري

يعتبر سرطان المري واحداً من أكثر السرطانات القاتلة. غياب الأعراض الباكرة، وعدم وجود الحواجز الدفاعية المصلية، بالإضافة للنزح اللمفي الغني بالجهتين. كل ذلك يؤدي إلى وجود مرض في مراحل متقدمة أثناء التشخيص. مركز السرطان الوطني في الولايات المتحدة يقدر عدد الإصابات الحديثة بسرطان المري سنوياً بـ 13.000 حالة، وأنه سوف تحدث وفيات من سرطان المري بمقدار 12.600 حالة في عام 2002. تاريخياً، تشكل السرطانة شائكة الخلايا SCC حوالي 95٪ من مجمل سرطانات المري. مع ذلك، فإنه منذ عام 1980 ازداد معدل حدوث السرطانة الغدية Adenocarcinoma في المري. وهي تشكل في الوقت الحاضر 50٪ من حالات سرطان المري المشخصة حديثاً. وبائيات السرطانة شائكة الخلايا تختلف عن وبائيات السرطانة الغدية للمري، ولكن الأعراض، المعالجة، والإنذار متشابهة.

## معدل الحدوث والوبائيات

معدل حدوث السرطانة شائكة الخلايا في المري يختلف بشكل دراماتيكي عبر أنحاء العالم. أعلى معدل للحدوث يشاهد في الدول النامية مثل الصين، إيران، زيمبابوي وأجزاء من أمريكا اللاتينية. هذه السرطانة غير شائعة نسبياً في الولايات المتحدة، مع معدل حدوث سنوي 5 حالات تقريباً لكل 100.000 من السكان الأصغر من 40 سنة، ولكن يوجد زيادة في معدل الحدوث مع تقدم السن. يصاب الرجال أكثر من النساء غالباً، كما أن الأفارقة الأمريكان يصابون بمقدار 5 أضعاف مقارنة مع المجموعات العرقية والدينية الأخرى. سبب حدوث هذه السرطانة غير معروف، ولكن اتهمت عوامل بيئية، ومريئية موضعية، ومتعلقة بالحمية. يعتبر تناول الكحوليات مع التدخين من عوامل الخطورة شبه المؤكدة لحدوث السرطانة شائكة الخلايا في الولايات المتحدة. إن المشاركة ما بين تناول الكحول والتدخين يزيد من خطورة حدوث السرطان بمقدار 44 ضعف. في الدول النامية، العوز الغذائي (مثل السيلينيوم)، عادة مضغ جوز betel، الإنتان بالفيروس الحليمي البشري، تناول السوائل الساخنة بشدة (مثل الشاي)، النيترات، تناول الخضار الساقطة على الأرض، تعتبر أيضاً من عوامل الخطورة الهامة. الحالات المؤهبة تشمل تضيقات لاي Lye، الأذيات الشعاعية، تناذر بلومر - فنسون، اللاارتخائية (الأكالازيا)، الثفان، والداء الزلاقي.

السرطانة الغدية في المري هي بشكل بدئي مرض الرجال البيض. عامل الخطورة الأولي هو مري باريت، وهي حالة تحل فيها مخاطية عمودية معوية النمط متخصصة محل المخاطية الشائكة الطبيعية في المري كاستجابة لداء القلس المعدي المريئي. لقد أفترض أن الحؤول المعوي يترقى إلى عسر تصنع خفيف الدرجة ومن ثم إلى عسر تصنع عالي الدرجة وفي النهاية إلى السرطانة الغدية. خطورة حدوث السرطانة الغدية في حال وجود مري باريت هي حوالي 0.5٪ كل سنة. الداء القلسي المعدي المريئي طويل الأمد، تدخين التبغ متهمان أيضاً بأنهما من عوامل الخطورة المحتملة. يوصى بالمتابعة التنظيرية مع أخذ خزعات عند مرضى مري باريت ولكن ليس في داء القلس المعدي المريئي المزمن.

## التظاهرات السريرية

سرطان المري الباكر والقابل للشفاء عادة ما يكون لا عرضياً ويكشف بالصدفة. وجود الأعراض يتماشى في أغلب الأحيان مع حالات متقدمة غير قابلة للشفاء. بالاستجواب الدقيق، يشاهد عند معظم المرضى أعراض حدثت منذ عدة اشهر قبل مراجعة الطبيب. عسر البلع هو أشيع الأعراض الناجمة عن سرطان المري، ويحدث هذا العرض عند حدوث تضيق بلمعة المري لأكثر من 75٪ من قطره الطبيعي. صعوبة بلع المواد الصلبة تسبق عادة صعوبة بلع السوائل. وعند حدوث الانسداد الكامل، تظهر أعراض القلس، الاستنشاق، والسعال أو ذات الرئة. قد تظهر أعراض رئوية أيضاً وذلك في حال تشكل ناسور ما بين المري والرغامى. معظم المرضى لديهم نقص وزن وقهم. الألم الصدري، الفواق، وبحة الصوت تشير إلى وجود امتداد سرطاني غازي للأعضاء المجاورة مثل المنصف، الحجاب الحاجز، والعصب الحنجري الراجع بالترتيب. في حال حدوث نزف هضمي فإنها غالباً ما يكون خفياً أو مترافقاً مع فقر دم بعوز الحديد. النزف الهضمي المهدد للحياة يمكن أن يحدث في حال الغزو الورمي إلى الأوعية الكبرى. نادراً ما يشاهد تبقرط الأصابع والمتلازمة نظيرة الورمية، مثل فرط كلس الدم وتناذر كوشينغ.

## التشخيص

المرضى الذين يشكون من عسر البلع أو أي أعراض أخرى موجهة يجب تقييمهم بواسطة التنظير الهضمي العلوي أو تصوير المري المتباين المزدوج باستخدام الباريوم. مزايا التنظير الهضمي تتضمن إمكانية الحصول على عينات نسيجية من أجل الدراسة الخلوية، إما بواسطة الخزعة أو الفرشاة. سرطان المري قد يظهر على شكل لويحة قرحة، تضيق، أو كتلة. حوالي 90٪ من السرطانات الغدية تحدث في

القسم السفلي من المري، بينما 50٪ من السرطانة شائكة الخلايا تحدث في الثلث المتوسط من المري، وال 50٪ الأخرى تتوزع في القسم العلوي والسفلي من المري. يجرى التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن لكشف الغزو الموضعي للورم وتحري وجود النقائل إلى الرئة والكبد. الإيكو عبر التنظير EUS له قدرة على تصوير جدار المري على شكل 5 طبقات تتماشى مع الطبقات النسيجية وهو أكثر دقة من الطبقي المحوري في تحديد عمق الورم، الغزو الموضعي، وإصابة العقد اللمفية الناحية. كذلك يساعد EUS على توجيه الإبرة الرفيعة لأخذ خزعات من الأماكن المشتبهة.

## المعالجة

أهم عامل أنذاري هو المرحلة الورمية للسرطان المريئي، حيث لها دور كبير في تحديد نسبة البقيا وتؤثر على خيارات المعالجة. تحديد المرحلة الورمية يقوم على نظام الورم - العقد - النقائل TNM (الجدول 37-1). فقط المرحلة I(No, $T_1$, Mo) والمرحلة IIA ($T_2$or$T_3$, No, Mo) هما القابلتان للشفاء بواسطة الجراحة. معدل البقيا الكلي لمدة 5 سنوات للمرضى المجرى لهم جراحة شافية هو 5-20٪ فقط. المعالجة الكيماوية قبل الجراحة بخطط متعددة الأدوية بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية قد تقلل معدل النكس الموضعي وتحسن البقيا.

**الجدول 37-1. تصنيف TNM لسرطان المري**

| | |
|---|---|
| **الورم البدئي (T)** | |
| TX | لا يمكن تقييم الورم البدئي |
| TO | لا توجد أدلة على الورم البدئي |
| Tis | سرطانة موضعة |
| T1 | الورم يغزو الصفيحة الخاصة أو تحت المخاطية |
| T2 | الورم يغزو العضلية الخاصة |
| T3 | الورم يغزو الغلالة البرانية |
| T4 | الورم يغزو الأعضاء المجاورة |
| **العقد الناحية (N)** | |
| Nx | لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية |
| No | لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية |
| N1 | يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية |
| **النقائل (M)** | |
| Mx | لا يمكن تقييم النقائل البعيدة |
| M0 | لا يوجد نقائل بعيدة |
| M1 | يوجد نقائل بعيدة |
| **أورام القسم السفلي من المري** | |
| M1a | نقائل إلى العقد اللمفية الزلاقية |
| M1b | نقائل أخرى بعيدة |
| **أورام القسم المتوسط من المري** | |
| M1a | غير قابل للتطبيق |
| M1b | نقائل للعقد اللمفية غير الناحية/أو نقائل أخرى بعيدة |
| **أورام القسم العلوي من المري** | |
| M1a | نقائل للعقد الرقبية |
| M1b | نقائل أخرى بعيدة |

كذلك يوصى بالمعالجة الكيماوية والتشعيع للمرضى المصابين بداء غير قابل للاستئصال بسبب إصابتهم بأمراض تجعلهم غير قابلين للجراحة، وهؤلاء الذين يرفضون الجراحة. المرضى المصابين بنقائل ورمية يجب أن تقدم لهم معالجة تلطيفية من أجل عسر البلع. المعالجة الموضعية بالطرق التنظيرية (مثل توسيع التضيقات الخبيثة)، وضع ستنت مريئي، وتصغير حجم الورم بالليزر أو المعالجة الضوئية الحركية، كلها خيارات علاجية من أجل التلطيف السريع. ومن أجل تلطيف الأعراض لفترة أطول فإنه يمكن مشاركة العلاج الكيماوي مع التشعيع.

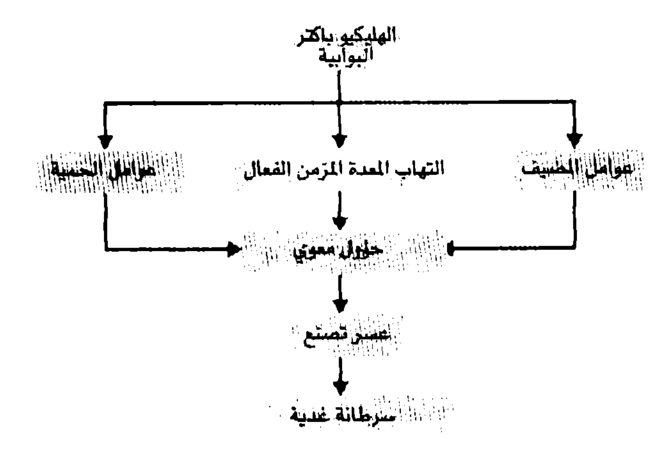
# السرطانة المعدية

تعتبر السرطانة المعدية واحدة من أهم أسباب الوفيات المتعلقة بالسرطان في مختلف أنحاء العالم. ولأسباب غير معروفة، انخفض معدل حدوث سرطان المعدة بشكل دراماتيكي في الولايات المتحدة منذ عام 1950. وبالرغم من تناقص معدل حدوثها فإن المركز الوطني للسرطان يقدر بأن 21.600 حالة جديدة سيتم تشخيصها و12.400 وفاة سوف تحدث من هذا المرض خلال عام 2002. لسوء الحظ سرطان المعدة غالباً ما يكون في مراحل متقدمة عند التشخيص. معدل البقيا لمدة 5 سنوات هو 5-15٪.

## معدل الحدوث والوبائيات

أكثر من 90٪ من سرطانات المعدة هي سرطانة غدية Adenocarcinoma. معدل حدوث سرطان المعدة يختلف بشكل كبير من مكان لآخر في أنحاء العالم. هذا السرطان أكثر شيوعاً في البلدان النامية مقارنة مع البلدان الصناعية، مع ميل للحدوث أكثر عند سكان المدن والطبقات الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة. أعلى معدلات الحدوث تشاهد في اليابان، الصين، أمريكا الجنوبية، وشرق أوروبا. معدل الحدوث في الولايات المتحدة منخفض جداً ويصل لأقل من 10 حالات لكل 100.000 من السكان. سرطان المعدة نادراً ما يحدث تحت سن الأربعين، وبعد ذلك يزداد معدل الحدوث حتى يصل للذروة في العقد السابع من الحياة. ويصيب هذا السرطان الرجال أكثر من النساء، بنسبة 2:1. المجموعات العرقية التالية لها معدل إصابة 1.5 2.5 مرة أكثر من البيض الأمريكان، وهم الأمريكان الأفارقة، ذوي الأصول الإسبانية، وأهل البلاد الأصليين. المهاجرون لديهم نفس الخطورة المشاهدة عند سكان البلد المضيف مما يقترح وجود دور للعوامل البيئية. الحالة الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة، تخزين الأغذية بشكل غير مناسب، والعوامل الأخرى المتعلقة بالحمية والمعدية الموضعية تترافق مع هذا الداء. عوامل الحمية تتضمن عوز الدهون، البروتينات، وفيتامين C.A وفرط اللحوم/الأسماك المملحة والنيترات. الحالات المؤهبة تشمل التهاب المعدة الضموري، حالة ما بعد الاستئصال المعدي، اللاكلوريدية، فقر الدم الوبيل، البوليبات الغدومانية، وداء مينتريه وهي تترافق أيضاً مع زيادة في معدل حدوث هذا السرطان. منظمة الصحة العالمية صنفت الهيليكوباكتر البوابية كعامل مسرطن وله علاقة في وبائيات سرطان المعدة الغدي. (الشكل 37-1). مع ذلك، فقط نسبة قليلة من المرضى المصابين بالخمج بالهيليكوباكتر البوابية يتطور لديهم سرطانة غدية في المعدة.

لمفومات المعدة تشكل أقل من 5٪ من مجمل خباثات المعدة الأولية. تعتبر المعدة أشيع أماكن توضع لمفوما لاهودجكن خارج العقد.




**الشكل 37–1.** مخطط يوضح تطور السرطانة الغدية للمعدة.

ولكن لمفوما هودجكن في المعدة نادرة. لمفوما مخاطية المعدة المترافقة مع الأنسجة اللمفية MALT تترافق مع الخمج بالهيليكوباكتر البوابية في 90٪ من الحالات، وذكر أنها تتراجع بعد القضاء على هذه الجرثومة في 60–70٪ من الحالات. لمفوما MALT يمكن أن تحدث أيضاً بالترافق مع العديد من تناذرات نقص المناعة أو المناعة الذاتية. معظمها يحدث عند الأشخاص الأكبر من 50 سنة، مع ميل بسيط للحدوث عند الذكور.

## التظاهرات السريرية

إن موقع، حجم، ونمط النمو للخباثات المعدية قد يؤثر على الأعراض السريرية. يعتبر الانزعاج بالبطن أشيع الأعراض مشاهدة. مع ذلك فإن الشبع الباكر، الغثيان، والإقياء قد تحدث، خاصة في حال وجود انسداد في مخرج المعدة. النزف الهضمي قد يتظاهر على شكل فقر دم بعوز الحديد، نزف خفي، أو نزف هضمي علوي صريح. القهم ونقص الوزن غالباً ما يرافقان الأعراض الأخرى. علامات الداء النقائلي، والتي قد توجد بالفحص السريري وتشير لعدم القابلية للشفاء، تشمل عقدة فيرشو (فوق الترقوة اليسرى)، رف بلومر (كتلة في الجيب جنيب الشرج، توجد أثناء المس الشرجي)، وورم كروكنبرغ (نقائل للمبيض). العديد من المتلازمات نظيرة الورمية تترافق مع السرطانة الغدية بالمعدة وتسوغ إجراء استقصاءات للبحث عن الخباثات المعدية المعوية. وهي تتضمن متلازمة تروسو (الخثار)، الشواك الأسود (آفات جلدية مصطبغة)، اعتلال الكلية الغشائي، فقر الدم بسبب اعتلال الأوعية الصغيرة الحال للدم، علامة Leser-Trelat (التقران المثي)، والتهاب الجلد والعضلات.

## التشخيص

الاختبارات التشخيصية لسرطانة المعدة تتضمن تصوير الجهاز العلوي الظليل بالتباين المزدوج أو التنظير الهضمي. الآفات التي يتم كشفها بالتصوير الظليل تستلزم إجراء تنظير مع أخذ خزعات للدراسة النسيجية. سرطانات المعدة قد تبدو على شكل قرحة، كتلة، طيات معدية كبيرة، أو آفة ارتشاحية مع جدار معدة غير قابل للتمدد (تصلب المعدة). دقة الإيكو المجرى عبر التنظير تصل إلى 90٪ في تحديد عمق الغزو الورمي و80٪ في كشف النقائل للعقد الناحية. التصوير الطبقي المحوري للبطن والصدر يساعد على كشف النقائل الورمية للكبد والرئة ولكنه ضعيف في تحديد المرحلة الورمية. تنظير البطن يستخدم في الوقت الحاضر بنسب نجاح عالية لتحديد المرحلة الورمية وقابلية الورم للاستئصال.

## المعالجة

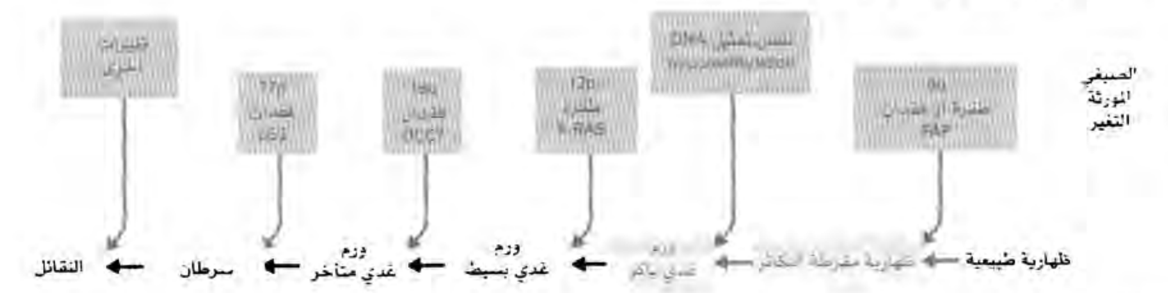
العلاج القياسي لسرطان المعدة هو الاستئصال التام للمعدة جراحياً مع كل الأمراض العيانية والمجهرية. معدل النكس الموضعي الناحي بعد الجراحة لا يزال 80٪. المشاركة بعد الجراحة ما بين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيماوية قللت من معدل النكس الموضعي وحسنت من معدل البقيا عند المرضى المجرى لهم جراحة استئصالية شافية. في الولايات المتحدة، أكثر من ثلثي المرضى يكونوا في مراحل متقدمة من المرض عند وضع التشخيص (المرحلة IV، III) مع معدل بقيا أقل من 5٪. يعتبر العلاج الكيماوي الركن الأساسي في علاج هؤلاء المرضى، ولكن البقيا لفترة طويلة نادرة. قد يجرى الاستئصال التلطيفي للوقاية من الانسداد أو لمعالجة النزف. التشعيع والتنظير قد يكون لهما دور تلطيفي أيضاً عند بعض المرضى المختارين. خيارات المعالجة للمفوما المعدة تتضمن بعض المشاركة ما بين المعالجة الكيماوية، التشعيع، و/أو الجراحة اعتماداً على المرحلة المرضية.

# السليلات (البوليبات) الكولونية المستقيمية والسرطان

سرطان المستقيم والكولون، هو ثالث أشيع سرطان وثاني أشيع سبب للموت بالسرطان في الولايات المتحدة للذكور والنساء. أكثر من 148.000 حالة جديدة، و49.000 حالة وفاة متعلقة بسرطان الكولون والمستقيم سوف تحدث عام 2002 في الولايات المتحدة. أظهر المسح أن استراتيجية فعالة في الإقلال من كل من معدل الوفيات من السرطان الكولوني المستقيمي بسبب الكشف المبكر. ومعدل الحدوث بسبب التعرف على الأورام الغدية ما قبل السرطانية واستئصالها.

## معدل الحدوث والوبائيات

يختلف معدل الحدوث ومعدل الوفيات للسرطان الكولوني المستقيمي تبعاً لمناطق العالم المختلفة بشكل واضح. باستثناء اليابان، فإن الدول الصناعية لها معدل خطورة عالي. في الولايات المتحدة معدل الحدوث انخفض بشكل طفيف خلال العقد الماضي ولكنه لا يزال يصيب 40 شخص من كل 100.000 من السكان. 6٪ تقريباً من الأمريكيين سوف يحدث لديهم سرطان كولون ومستقيم خلال حياتهم. العمر هو عامل خطورة هام. هذا السرطان غير شائع إلى حد كبير في الأعمار الأقل من 35 سنة (باستثناء بعض المتلازمات الوراثية المؤهبة النادرة)، معدل الحدوث يبدأ بالزيادة من سن 40 سنة ويتضاعف تقريباً مع كل تقدم بعقد من العمر حتى يصل لعمر الـ 80 سنة. سرطان الكولون يصيب الرجال والنساء بنفس النسبة، بينما سرطان المستقيم أكثر شيوعاً عند




**الشكل 37-2.** رسم توضيحي لدور المورثات في تشكل السرطان الكولوني المستقيمي.

الرجال. لايبدو للسرطان الكولوني المستقيمي ميل إلى عرق معين. على الرغم من أن الأفارقة الأمريكيين لديهم معدل حدوث أعلى بشكل طفيف للمرحلة IV من هذا الداء.

معظم هذه السرطانات يعتقد أنها تنشأ من تنشؤات سليمة تدعى الأورام الغدية adenoma أو السليلات (البوليبات) الغدومانية adenomatous. وباثيات الأورام الغدية الكولونية المستقيمية مشابهة لوبائيات السرطان. بشكل عام، انتشار الأورام الغدية الكولونية المستقيمية في أي بلد يتماشى مع انتشار السرطان الكولوني المستقيمي. العمر يعد من العوامل الهامة لانتشار المرض في البلدان ذات الخطورة العالية. في الولايات المتحدة، الدراسات المجراة على الجثث أظهرت أن انتشار المرض بشكل عام يصل إلى 50٪، حيث يتراوح من 30٪. بعمر 50 سنة إلى 55٪ بعمر 80سنة. لحسن الحظ، عدد قليل من الأورام الغدية تتطور نحو السرطان. من غير المعروف طول المدة التي يستغرقها الورم الغدي للتحول إلى سرطان غازي، ولكن المعلومات الآتية من عدة دراسات، تقترح أن هذه المدة هي 10 سنوات على الأقل. لقد تم تفسير جزء من العلوم الحيوية الجزيئية لسرطان الكولون والمستقيم (الشكل 37-2) الطفرات المكتسبة (الجسمية) في المورثة الورمية K-ras (oncogene) (الصبغي 12p) والمورثات المثبطة للورم APC (الصبغي 5q)، TP53 (الصبغي 17P)، وDCC (الصبغي 18q) تم التعرف عليها في السرطان الكولوني المستقيمي. إن عدد وتردد الطفرات يزيد من ترقي الورم الغدي في الحجم والدرجة إلى عسر تصنع ثم إلى سرطان كولون ومستقيم. الطفرات المورثة بشكل مسيطر في مورثات إصلاح عدم التوافق والتي تسيطر على إصلاح DNA، تؤدي إلى سرطان كولوني مستقيمي وراثي غير بوليبي (HNPCC). والطفرات الحاصلة في المورثة المثبطة للورم APC تؤدي إلى داء البوليبات الغدومانية العائلي (FAP)، بالإضافة إلى الطفرات المورثية الجسمية والخطية الجرثومية. العديد من الدراسات الوبائية أظهرت أن عوامل الحمية لها دور في التنشؤ الكولوني المستقيمي. الأشخاص الذين يتناولون حمية فقيرة بالألياف، الفواكه، والخضار، وعالية الدهون خاصة الحيوانية لديهم معدل عالي لحدوث التنشؤات الكولونية المستقيمية.

المجموعات عالية الخطورة تم التعرف عليها وتتضمن وجود قصة شخصية أو عائلية للسرطان الكولوني المستقيمي أو الأورام الغدية، العديد من التناذرات الوراثية البوليبية وغير البوليبية، وأمراض الأمعاء الالتهابية (الجدول 37-2). HNPCC وFAP هما من التناذرات الوراثية المعروفة بشكل جيد والتي تترافق مع أعلى خطورة لحدوث السرطان الكولوني المستقيمي. HNPCC (تناذر لينش) يتصف بوجود طفرات في واحد من مورثات إصلاح عدم توافق DNA (مثال b MSH2

**الجدول 37-2. عوامل الخطورة في السرطان الكولوني المستقيمي.**

- قصة شخصية للبوليبات الغدومانية أو السرطان الكولوني المستقيمي.
- داء البوليبات الغدومانية العائلي FAP/تناذر غاردنر.
- سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي.
  - ثلاث أقارب مصابين بالسرطان، أحدهما قريب درجة أولى للاثنين الآخرين.
  - إصابة جيلين.
  - سرطان تم كشفه عند عمر أقل من 50 سنة.
- التهاب الكولون التقرحي أو التهاب الكولون في داء كرون.
- قريب من الدرجة الأولى لديه سرطان كولون أو بوليبات غدومانية.
  - قصة شخصية لسرطان الثدي، المبيض، أو الرحم.

أوMLH1 b)، بدء باكر للسرطان الكولوني المستقيمي (متوسط العمر 44 سنة) مع غياب البوليبات، شيوع الأورام (60-70٪) في القسم الواقع قبل الزاوية الطحالية، وفرط في كل من سرطان الكولون والمستقيم والسرطانات خارج الكولون (بطانة الرحم مثلاً)، خطورة الحياة ـ الزمن لسرطان الكولون والمستقيم المقدرة بـ 80-90٪. وعلى النقيض من ذلك، يتصف FAP بحدوث طفرات في المورثة APC، ظهور المئات من الأورام الغدية الكولونية المستقيمية خلال العقد الثاني والثالث من الحياة، وتصل خطورة حدوث السرطان الكولوني المستقيمي إلى 100٪ في العقد الخامس في حال عدم المعالجة. FAP يترافق أيضاً مع بوليبات غدية سليمة في قاع المعدة، وأورام غدية وسرطانات غدية في العفج خصوصاً في المنطقة ما حول مجل فاتر. متلازمة جاردنر هي من أشكال FAP، والتي تصيب طلائع الأربطة Probond، أيضاً تترافق مع العديد من التظاهرات خارج المعوية، مثل الأورام العظمية، الأورام الرباطية، وغيرها من أورام النسج الرخوة. الضخامة الخلقية للظهارية الصباغية الشبكية هي من التظاهرات السليمة الباكرة لكل من FAP وتناذر غاردنر.

متلازمة بوتز ـ جيكرز هي حالة صبغية جسدية مسيطرة تتصف بوجود بوليبات عابية في كل من الأمعاء الدقيقة والكولونات، وتصبغات جلدية مخاطية. الأشخاص المصابين لديهم خطورة عالية لحدوث السرطانات في كل من الجهاز الهضمي (المعدة، الأمعاء الدقيقة، الكولونات) وخارج الجهاز الهضمي (السبيل التناسلي، البنكرياس، الثدي) وذلك في أعمار مبكرة. البوليبات الشبابية المتعممة هو تناذر وراثي بوليبي عابر أخر، يترافق مع زيادة طفيفة في خطورة حدوث السرطان الكولوني المستقيمي.

**الجدول 37–3. توصيات المسح لسرطان الكولون والمستقيم CRC.**

| الاستطباب | التوصيات |
|---|---|
| الخطورة العادية | أي مما يلي عند بداية عمر 50 سنة<br>تحري الدم الخفي بالبراز سنوياً<br>تنظير مستقيم وسين بالمنظار المرن كل 5 سنوات<br>تحري دم خفي بالبراز سنوياً مع تنظير مرن للسين كل 5 سنوات<br>رحضة باريتية بالتباين المزدوج كل 5 سنوات<br>تنظير كولونات كامل كل 10 سنوات |
| 1-2 من أقارب الدرجة الأولى المصابين بـ CRC بأي عمر أو أورام غدية قبل 60 سنة | نفس الخيارات عند مرضى الخطورة العادية ولكنها تبدأ بعمر 40 سنة |
| سرطان الكولون والمستقيم الوراثي غير البوليبي | استشارة وراثية/مسح*<br>تنظير كامل للكولونات كل 1-2سنة بداية من عمر 25 سنة ومن ثم سنوياً بعد عمر 40 سنة† |
| داء البوليبات الغدومانية العائلي/تناذر غاردنر | استشارة وراثية/اختبارات*<br>تنظير سين مرن سنوياً يبدأ من البلوغ† |
| قصة شخصية CRC | تنظير كامل للكولونات خلال سنة من الاستئصال الجراحي، يعاد بعد 3 سنوات، ثم بعد 5 سنوات إذا كان طبيعياً |
| قصة شخصية للأورام الغدية الكولونية المستقيمية | تنظير كامل للكولونات كل 3-5 سنوات بعد استئصال كل البوليبات |
| الداء المعوي الالتهابي | تنظير كولونات كامل كل 1-2 سنة بعد 8 سنوات في حال إصابة كامل الكولونات، وبعد 15 سنة في حالات توضع الداء في الجانب الأيسر فقط. |

* عند الإمكان، الأقارب المصابين يجب أن يعاد فحصهم في البداية بسبب احتمال وجود نتائج سلبية كاذبة.

† توصيات المسح للأشخاص الذين لديهم اختبارات إيجابية أو متوسطة بالإضافة إلى الأشخاص الذين يرفضون الاختبارات الوراثية.

## التظاهرات السريرية

معظم التنشؤات الكولونية المستقيمية تكون لا عرضية إلى أن تصل إلى مراحل متقدمة. العرض الأكثر شيوعاً هو فقدان الدم من السبيل المعدي المعوي. وقد يتظاهر على شكل دم خفي، تغوط دموي، أو فقر دم بعوز الحديد غير مفسر. الأعراض الأخرى تشمل الألم البطني الناجم عن الانسداد أو الغزو، تغيرات في عادات الأمعاء، نقص وزن أو قهم غير مفسر. الكتلة المجسوسةقد توجد في الحالات المتقدمة من سرطان الأعور.

## التشخيص

كل المرضى الذين لديهم أعراض تدعو للشك بوجود سرطان كولون ومستقيم يجب أن يجرى لهم تقييم للكولون بواسطة تنظير الكولونات أو تنظير السين بالمنظار المرن والرحضة الباريتية مع التباين المزدوج. يوصى بالمسح عند الأشخاص اللاعرضيين ذوي الخطورة العادية ابتداءً من عمر 50 سنة (الجدول 37-3). توصيات المسح لمرضى الخطورة العالية تختلف اعتماداً على عامل الخطورة، ولكن يجب أن تتضمن واحداً أو أكثر من الاستراتيجيات المعدة للأشخاص ذوي الخطورة العادية. والاختلاف يكون بعمر المريض عند بدء المسح والفواصل الزمنية للمراقبة. المسح بتنظير الكولونات موصى به للأشخاص المصابين بسرطان كولون سابق أو أورام غدية، ومرضى داء الأمعاء الالتهابي. حوالي 50٪ من سرطان الكولون والأورام الغدية تتوضع ما بين المستقيم والزاوية الطحالية. مع ذلك، تفشي السرطان الواقع قبل الزاوية الطحالية يزداد مع تقدم العمر، خاصة عند النساء. السرطانات الكولونية قد تبدو مسطحة، أو على شكل بوليبات لها سويقة، أو على شكل تضيق، أو كتلة فطرية الشكل، أو كتلة متقرحة. تنظير الكولونات له دقة أكبر من الدراسة بالرحضة الباريتية في كشف البوليبات الصغيرة والسرطانات الباكرة، إضافة لقدرته على استئصال التنشؤات الصغيرة أو أخذ خزعات من الآفات أثناء التنظير. الآفات المكتشفة بالتصوير الظليل تستلزم إجراء تقييم تنظيري للكولون. يستخدم التصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض قبل الجراحة لتحديد مدى الانتشار الورمي النقائلي. أما الإيكو عبر التنظير EUS فيستخدم قبل الجراحة لتحديد مرحلة الورم المستقيمي. المستضدات السرطانية الجنينية يتم معايرتها بالمصل قبل الجراحة لتكون قيم مرجعية، وفي حال ارتفاعها بعد الجراحة فإن ذلك يستدعي إجراء استقصاءات لكشف النكس الورمي.

## المعالجة

معدل البقيا لمرضى السرطان الكولوني المستقيمي يعتمد على مرحلة المرض (الجدول 37-4). لسوء الحظ، 45٪ من المرضى عند وضع التشخيص يكونوا بالمرحلة III أو IV. الجراحة لوحدها شافية في المراحل الباكرة من السرطان. الجراحة والمعالجة الكيماوية المساعدة

**الجدول 37–4. معدل البقيا لسرطان الكولون حسب تصنيف TNM وتصنيف ديوك.**

| ديوك | TNM | معدل البقيا 5 سنوات |
|---|---|---|
| A | I | ٪90 |
| B | II | ٪75 |
| C | III | ٪60–35 |
| D | IV | ٪10> |

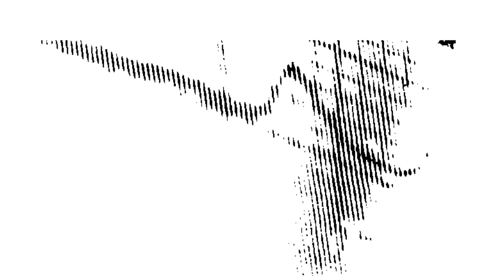
ب 5 فلورويوراسيل وليوكوفورين موصى بها لمرضى المرحلة III من سرطان الكولون. مرضى سرطان المستقيم المرحلة II، III المشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والكيماوية (5- فلورويوراسيل) بعد الجراحة وجد أنها تقلل بشكل واضح معدل النكس. الوفيات المتعلقة بالسرطان. ومعدل الوفيات بشكل عام. أما في المرحلة IV فإن المعالجة تتضمن الجراحة التلطيفية، المعالجة الكيماوية، و/أو المعالجة الشعاعية.

## الورم السرطاوي (الكارسينوئيد).

معدل الحدوث الكلي للورم السرطاوي في الولايات المتحدة يقدر ب 1-2 حالة لكل 100.000 من السكان. أشيع مواقع توضع الورم مرتبة تنازلياً هي: الزائدة، الدقاق، المستقيم، القصبات، المعدة، والكولون.

الورم السرطاوي ينشأ من الخلايا العصبية الصماوية ويحوي العديد من الحبيبات الإفرازية التي تحوي عدة هرمونات وأمينات حيوية. يصنع السيرتونين من 5 هيدروكسي تريبتوفان ويستقلب في الكبد إلى 5 هيدروكسي أندول أسيتيك أسيد، والذي هو خامل حيوياً ويتم إفرازه بالبول. تحرر السيروتونين (أورام المعي الخلفي) وغيره من المواد الفعالة وعائياً إلى الدوران الجهازي يعتقد أنه سبب حدوث التاذر السرطاوي. لذلك، النقائل السرطاوية إلى الكبد أو الأماكن الأخرى التي تنزح إلى الأوردة الجهازية قد يترافق مع التناذر السرطاوي. الأعراض تتضمن هجمات من التبيغ، الأزيز، الإسهال، أمراض القلب الدسامية في الجهة اليمنى، ووهط حركي وعائي. الأورام الموضعةقد تترافق مع نزف خفي أو صريح، أعراض انسدادية، أو ألم بطني اعتماداً على مكان توضعها.

معظم الأورام السرطاوية غير مؤلمة، مع ذلك الصفات الخبيثة متغيرة ويبدو أن لها علاقة بمكان وغالباً حجم الورم البدئي، الأورام السرطاوية الناشئة في الدقاق والأكبر من أو تساوي 2سم بالحجم لها أكبر خباثة محتملة. الاستئصال الجراحي هو المعالجة الشافية الوحيدة للأورام السرطاوية. مماثلات السوماتوستاتين فعالة جداً في تدبير أعراض تناذر الكارسينوئيد.



# الفصل 38
# أمـــــراض البنكريـــــاس

## التشريح والفيزيولوجيا

يعتبر البنكرياس عضو خلف البريتوان (الشكل 38-1). يبلغ طول البنكرياس حوالي 12-20سم، ووزنه 70-120 غم. يتوضع رأس البنكرياس ضمن العروة C للعفج، بينما يمتد الذيل بشكل مائل خلف المعدة باتجاه سرة الطحال. يتكون البنكرياس من العنيبة acinus وخلايا الجزيرة Islet Cells. إن خلايا العنيبة تشكل أكثر من 95٪ من كتلة البنكرياس بينما تشكل الجزيرة 1-2٪ تقريباً من كتلة البنكرياس. توجد 4 هرمونات يتم إنتاجها من منطقة الجزيرة وهي الأنسولين، الغلوكاجون، السوماتوستاتين، والبولي ببتيد البنكرياسي. الوحدة الوظيفية خارجية الإفراز في البنكرياس هي العنيبة البنكرياسية، وهي تتكون من خلايا ظهارية عنبية وقنوية. الخمائر الهضمية الحالة للبروتين يتم تصنيعها بواسطة ريبوزومات الخلايا العنبية، وتخزن بشكل منفصل ضمن منطقة غولجي على شكل فجوات مكثفة، ويتم نقلها إلى السطح القمي للخلية على هيئة أشكال غير فعالة تدعى مولد الأنزيم Zymogen ثم يتم إفراغها إلى القنية المركزية للعنيبة بواسطة التسرب. هذه القنيات تلتحم مع بعضها لتشكل قنوات أكبر حجماً لتصب بالنهاية في العفج بواسطة مجل فاتر. الخمائر غير الفعالة المفرزة للعفج تتحول إلى خمائر فعالة بواسطة الكيناز المعوي المفرز من الخلايا المعوية في الأمعاء الدقيقة. التريبسينوجين يتحول إلى التربسين الفعال في العفج بواسطة الكيناز المعوي، والتربسين بدوره يقوم بتحويل الخمائر غير الفعالة الأخرى إلى الشكل الفعال (الشكل 38-2). الخمائر التي تفرز بشكل فعال هي الليباز، الأميلاز، ريبونيوكلياز. الخلايا القنوية تفرز بشكل بدئي الماء والشوارد، والتي تقلل من لزوجة مفرزات العنيبة الغنية بالبروتين، وتقوم بقلونة المفرزات المعدية الواصلة للعفج إلى مستويات تستطيع فيها الخمائر البنكرياسية العمل بشكل فعال (PH<3.5-4).

## التطور الجنيني الطبيعي للبنكرياس

يتشكل البنكرياس الظهري على شكل جيب خارجي من العفج في الأسبوع الرابع تقريباً من الحياة الرحمية، بعد ذلك بفترة قصيرة يتشكل البنكرياس البطني من الرتج الكبدي. في الأسبوع السابع أو الثامن من الحياة الرحمية، يقوم دوران العفج بوضع البرعمين البنكرياسيين جانب بعضهما، ثم تبدأ قناتاهما بالالتحام. في حال كان الالتحام غير كامل، فإن قناة ويرسينغ تنزح فقط البنكرياس البطني بواسطة المجل الرئيسي، بينما قناة سانتوريني تنزح البنكرياس الظهري عبر مجل لاحق صغير نسبياً. هذا التشوه الشائع يدعى البنكرياس المشطور، وهو يشاهد عند 5-10٪ من عموم السكان، وقد يترافق مع التهاب البنكرياس الحاد أو المزمن. لقد افترض أن سبب حدوث التهاب البنكرياس هو وجود انسداد نسبي في القناة الرئيسية الظهرية وذلك لصغر المجل اللاحق. المناورات العلاجية لزيادة النزح عبر المجل اللاحق هي إجراء بضع بواسطة التنظير للحليمة أو رأب المعصرة الجراحي وبالتالي قد ينقص معدل حدوث التهاب البنكرياس الناكس.

## التهاب البنكرياس الحاد

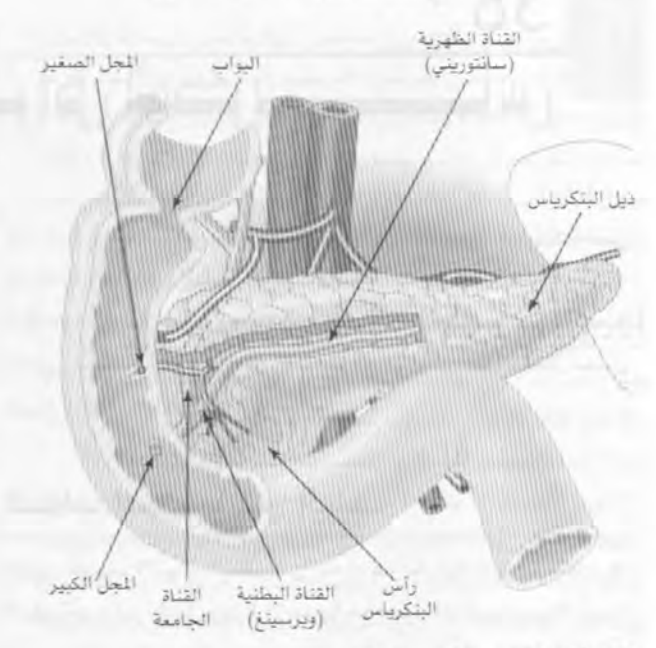
أفضل تعريف لالتهاب البنكرياس الحاد هو حدثية التهابية حادة في البنكرياس وقد تشمل أيضاً الأنسجة ما حول البنكرياس والأجهزة العضوية البعيدة. معدل الحدوث الإجمالي هو 1 لكل 4000 شخص. تشاهد الحصيات الصفراوية 45٪، والكحول 35٪، متفرقات 10٪، ومجهول السبب 10-20٪. في مجمل حالات التهاب البنكرياس الحاد، معظم المرضى يحدث لديهم الشفاء مع استعادة لوظيفة البنكرياس الطبيعية والبنية المعمارية للغدة.

### السببيات والإمراضية

لا تزال إمراضية التهاب البنكرياس الحاد غير معروفة بشكل تام. الحوادث البدئية قد تشمل: انسداد القناة البنكرياسية (حصاة صفراوية، ورم بنكرياس)، فرط تمدد للقناة البنكرياسية (مثلما يحدث أثناء ERCP)، جذر العصارة الصفراوية أو العفجية إلى القناة البنكرياسية، تغيرات في نفوذية القناة البنكرياسية، إقفار العضو، فرط التحريض الكوليني الناجم عن الذيفان (الجدول 38-1). اعتماداً على تجارب سريرية، الحوادث البدئية في التهاب البنكرياس الحاد هي التحريض داخل العنيبة للتربسين من التريبسينوجين، مما يؤدي إلى أذية داخل خلوية حادة، هضم ذاتي للبنكرياس، مع احتمال حدوث الاختلاطات الجهازية متى ما تسربت هذه الخميرة الفعالة إلى الدوران الدموي، وهذا قد يحدث كنتيجة لانسداد المجرى أمام المفرزات مما يؤدي لتجمع وتراكم حبيبات مولد الأنزيم Zymogene ضمن الخلايا العنبية، يليه التحام الأجسام الحالة (الليزوزمات) ومولودات الأنزيم ضمن الفجوات الكبيرة، وهذه العملية تدعى crinophagy، بشكل بديل، خلل في فرز البروتينات عبر شبكة غولجي ويدعى خلل الفرز missorting.

### التظاهرات السريرية (الشكل 38-3)

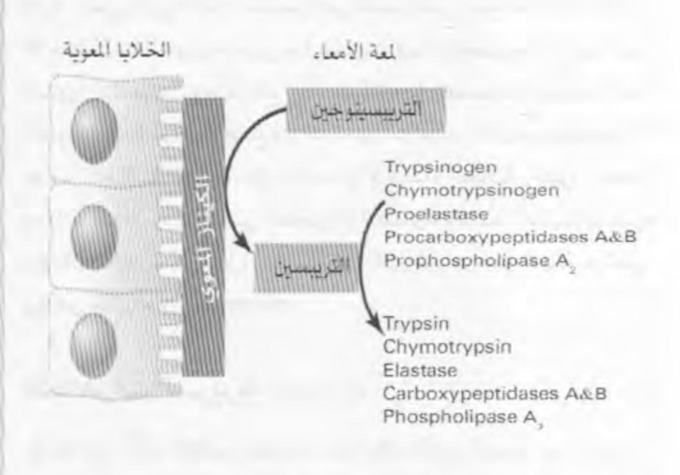
في الواقع، الألم البطني موجود دائماً وقد يكون شديداً جداً ومعنداً على المسكنات، الألم غالباً ما يتشعع إلى الظهر، ويزداد سوءاً عادة عند الاستلقاء. يحدث العلوص في حال وجود امتداد للعملية الالتهابية




**الشكل 38–1** التشريح الطبيعي للبنكرياس.

إلى مساريقا الأمعاء الدقيقة والكولونات أو بسبب حدوث التهاب بريتوان كيماوي. التظاهرات الأخرى تتضمن الغثيان، الإقياء، وارتفاع الحرارة الناجمة عن العملية الالتهابية الواضحة وتحرر السيتوكيناز.

في التهاب البنكرياس الحاد، العديد من المواد السمية مثل الخمائر البنكرياسية، المواد الفعالة وعائياً (مثل الكينين) وغيرها من المواد السامة (مثل الإيلاستاز، الفوسفوليباز A2) تتحرر بواسطة البنكرياس وتتسرب إلى الطبقات السفاقية في الحيز خلف البريتوان، الكيس الصغير، وجوف البريتوان. هذه المواد تسبب تخريشاً كيماوياً وتساهم في ضياع السوائل الغنية بالبروتين في الحيز الثالث، نقص الحجم، وهبوط الضغط. هذه المواد السمية قد تصل أيضاً إلى الدوران الجهازي بواسطة المسارات اللمفية والوريدية وتساهم




**الشكل 38–2** آلية تفعيل طلائع الخمائر في لمعة الأمعاء.

**الجدول 38–1. سببيات التهاب البنكرياس الحاد.**

**. أسباب انسدادية**
الحصيات الصفراوية
الأورام . مجل فاتر أو أورام البنكرياس
الطفيليات . الإسكاريس أو متفرع الخصية
تشوهات تطورية . البنكرياس المشطور، كيسة القناة الصفراوية، البنكرياس الحلقية
رتوج العفج ما حول المجل
فرط تشنج معصرة أودي
انسداد العروة العفجية الواردة

**. الذيفانات**
الكحول الايثيلي
الكحول الميثيلي
سم العقرب . فرط تحريض كوليني يحدث إلعاب، تعرق، عسرة تنفس، لانظميات قلبية، ويشاهد بشكل شائع في غرب الانديز
المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية

**. الأدوية**
ترافق مؤكد
الأزاثيوبرين، 6-MP، الاستروجين، التتراسيكلين، الميترونيدازول، النيتروفورانتوئين، البنتاميدين، الفيروسمايد، السلفوناميدات، مثيل دوبا، سيتارابين، سيميتدين، ر[illegible]يدين، سوليندالك، داي ديوكسي سيتيدين.
ترافق محتمل
الثيازيدات، حمض الايثاكرينيك، فينفورمين، البروكائين أميد، كلور ثاليدون، ل . اسبارجيناز

**. أسباب استقلابية**
فرط الشحوم الثلاثية، فرط كلس الدم، داء كلوي في المراحل النهائية

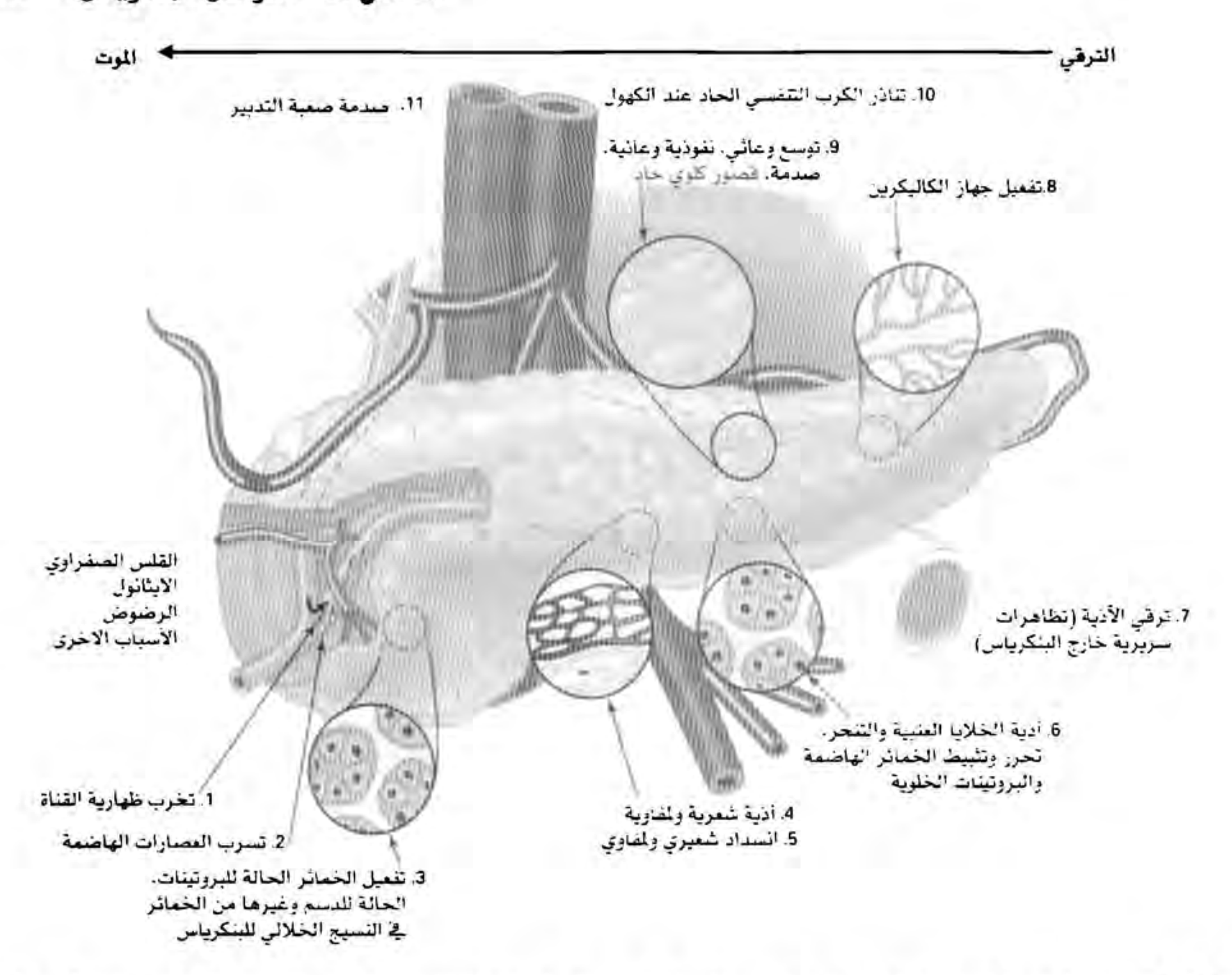
**. الرضوض**
الحوادث . رضوض البطن المغلقة (حوادث السير، الدراجات)
العلاجية . بعد الجراحة، ERCP، بضع المعصرة بالتنظير، قياس ضغوط معصرة أودي

**. الإنتانات**
الطفيلية . الإسكاريس، متفرع الخصية
الفيروسية . النكاف، الحصبة الألمانية، التهاب الكبد A، التهاب الكبد B ، التهاب الكبد C، فيروس كوكساكي B، إيكو، الأدينوفيروس.
الجرثومية . الميكوبلاسما، الكامبيلوباكتر الصائمية، السل، الليغيونيلا، داء البريميات

**. أسباب وعائية**
الإقفار . نقص التروية (مثل ما بعد جراحات القلب) أو الصمات العصيدية
التهاب الأوعية . الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الشرايين العديد العقد، فرط التوتر الشرياني الخبيث

**. مجهولة السبب**
10–30٪ من حالات التهاب البنكرياس: أكثر من 60٪ من هؤلاء المرضى لديهم داء حصيات صفراوية خفي (حصيات صفراوية صغيرة أو طين مراري) الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً تتضمن خلل وظيفة معصرة أودي، الداء الليفي الكيسي

**. متفرقات**
قرحة هضمية مخترقة
داء كرون في العفج
المترافق مع الحمل
المترافق مع الطفولة . متلازمة راي، الداء الليفي الكيسي




**الشكل 38-3** الفيزيولوجية المرضية لالتهاب البنكرياس الحاد غير معروفة بشكل كامل. ولكن في هذا المخطط نشاهد سلسلة من الأحداث التي تبدو محتملة. تبدأ من تحرر المادة السمية إلى البارانشيم وتنتهي بالصدمة والوفاة. تخرب ظهارية القناة أو تأذي الخلايا العنبية قد ينجم عن قلس الصفراء، ارتفاع الضغط داخل القناة، الكحول، الرضوض.

في حدوث تنخر في الشحم تحت الجلد وأذية نهائية في الأعضاء، متضمنة الصدمة، القصور الكلوي، والقصور التنفسي (انخماص رئة، انصباب، تناذر الكرب التنفسي الحاد عند الكهول). علامة تورنر (كدمات بالخاصرة) أو علامة كولين (كدمة في المنطقة ما حول السرة) قد تشاهد بالترافق مع التهاب البنكرياس النزفي.

المشاكل الاستقلابية شائعة في الأمراض الشديدة وتتضمن نقص كلس الدم، فرط سكر الدم، والحماض. نقص كلس الدم ينجم على الأغلب بسبب وجود نقص ألبومين الدم المرافق. الآليات الأخرى قد تتضمن تشكل معقدات ناجمة عن ارتباط الكلس مع الحموض الدسمة الحرة، نكوص هرمون جارات الدرق الجائل بفعل البروتياز، وفشل هرمون جارات الدرق في تحرير الكلس من العظام. الانتشار الموضعي للالتهاب يؤدي إلى تأثيرات على الأعضاء المجاورة مثل التهاب المعدة والتهاب العفج، خثار الوريد الطحالي، تنخر كولوني، وضغط خارجي على القناة الجامعة مما يؤدي لانسداد صفراوي. التريبسين يستطيع تنشيط البلازمينوجين إلى بلازمين وبالتالي يسبب انحلال الخثرات. وبشكل معاكس، يستطيع التريبسين تفعيل البروثرومبين إلى ثرومبين وبالتالي حدوث الخثار، مما يؤدي لحدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC.

تجمع السوائل خارج البنكرياس يحدث عندما تتسرب السوائل من البنكرياس أو الأنسجة المحيطة، وهي تتوضع في أو بالقرب من البنكرياس، وتفتقد لجدار من الأنسجة الليفية أو النسيج الحبيبي. تجمع السوائل الحاد يحدث بشكل شائع مع التهاب البنكرياس الشديد. معظم هذه الآفات يتراجع تلقائياً ومعظمها تقريباً يبقى عقيماً. المصطلح القديم فلغمون كان يستخدم في الماضي لوصف التجمعات الالتهابية، ولكنه ملتبس بشدة وغير دقيق لذلك لا يستخدم في الوقت الحاضر لأنه لا يفرق تجمعات السوائل الحادة عن مناطق النخر الجرثومي، ولا يفرق التجمعات المخموجة عن غير المخموجة.

الكيسات البنكرياسية الكاذبة تعرف بأنها تجمعات للعصارة البنكرياسية محاطة بمحفظة غير مبطنة بخلايا ظهارية، وتتشكل بعد 4 أسابيع على الأقل من حدوث التهاب البنكرياس الحاد، وتتوضع في أو بالقرب من البنكرياس. وهي تشاهد بنسبة 25٪ عند مرضى التهاب البنكرياس الحاد والمزمن. الخراجات البنكرياسية هي تجمعات قيحية

محددة داخل البطن، عادة ما توجد بالقرب من البنكرياس، وتحتوي على كميات قليلة أو لا شيء من الأنسجة البنكرياسية المتخرة. معالجة الكيسات الكاذبة البنكرياسية العرضية وخراجات البنكرياس تستدعي إجراء تفجير عبر الجلد، بالتنظير الداخلي، أو بالجراحة. الكيسات الكاذبة اللاعرضية يجب مراقبتها. النواسير البنكرياسية تحدث نتيجة تمزق القناة وتعالج بالتغذية الجهازية الكاملة TPN. تركيب ستنت بواسطة التنظير الداخلي، والاوكتريوتيد octreotide. التداخل الجراحي قد يكون مطلوباً إذا لم تنجح هذه المقاربة المحافظة.

## التشخيص

تشخيص التهاب البنكرياس الحاد يقوم على وجود الألم البطني ويدعم بارتفاع قيم أميلاز وليباز المصل لأكثر من ثلاثة أضعاف القيم العلوية الطبيعية. ارتفاع الخمائر البنكرياسية بالمصل قد يحدث في العديد من الحالات المرضية مثل انثقاب المعي، والانسداد المعوي، الإقفار المساريقي، أمراض المبيض والنفير، والقصور الكلوي. ليباز المصل هو أكثر نوعية بشكل طفيف من أميلاز المصل ويبقى طبيعياً في بعض الحالات التي تترافق مع ارتفاع أميلاز المصل مثل وجود الأميلاز الكبرية في الدم Macroamylasemia، التهاب النكفية، وأمراض المبيض والنفير. عيار أميلاز المصل عادة ما يرتفع بسرعة مثل عيار ليباز المصل، وقد يبقى مرتفعاً لمدة 3-5 أيام. ليباز المصل يبقى مرتفعاً لفترة أطول من الأميلاز، لذلك فهو مفيد في تقييم المريض الذي يراجع بعد حدوث الأعراض بعدة أيام. المعايرة المتكررة للخمائر البنكرياسية لها قيمة ضئيلة في تقييم الترقي السريري، ومدى الارتفاع في أميلاز أوليباز المصل لا يتماشى مع شدة التهاب البنكرياس. الأميلاز الكبرية والليباز الكبرية تستطيع في بعض الأحيان أن تسبب ارتفاعاً معزولاً غير مرضي في هذه الخمائر، وهي حالة يكون فيها قياس التصفية البولية مفيداً.

تصوير البنكرياس بالطبقي المحوري يمكن أن يستخدم لتأكيد تشخيص التهاب البنكرياس (ضخامة بنكرياس، تغيرات التهابية حول البنكرياس، تجمعات للسوائل خارج البنكرياس). التصوير الطبقي المحوري الانتقائي قد يكون مفيداً أيضاً في تقييم الاختلاطات وتحديد شدة الالتهاب (انظر لاحقاً)، على الرغم من أن التصور الطبقي المحوري يكون طبيعياً في 15-30٪ من الحالات المصابة بالتهاب معتدل. التهاب البنكرياس الحاد بسبب الحصيات الصفراوية يجب الشك به عند المرضى الذين لديهم حصيات مرارية مشاهدة بالإيكو أو لديهم ارتفاع في اختبارات وظائف الكبد، خاصة خميرة ALT (سابقاً SGPT) التي ترتفع لأكثر من 3 أضعاف القيم الطبيعية.

## شدة المرض

ثلاثة من كل أربع مرضى مصابين بالتهاب البنكرياس الحاد سوف يتحسنون بالمعالجة الداعمة فقط. المريض الرابع سوف يعاني من الاختلاطات، مع احتمال بمقدار 33٪ لأن يقضي نحبه بسبب هذه الاختلاطات، مما يعني أن معدل الوفيات الإجمالي للمرض يتراوح ما بين 5-10٪. الوفيات الباكرة خلال الأسبوعين الأوليين تعزى إلى حدوث قصور الأعضاء المتعددة الناجم عن تحرر الوسائط الالتهابية والسيتوكيناز. الوفيات المتأخرة تحدث نتيجة الأخماج الموضعية أو الجهازية. خطورة حدوث الخمج والوفاة تتماشى مع شدة المرض

الجدول 38-2 العلامات المستخدمة في تقييم شدة التهاب البنكرياس الحاد

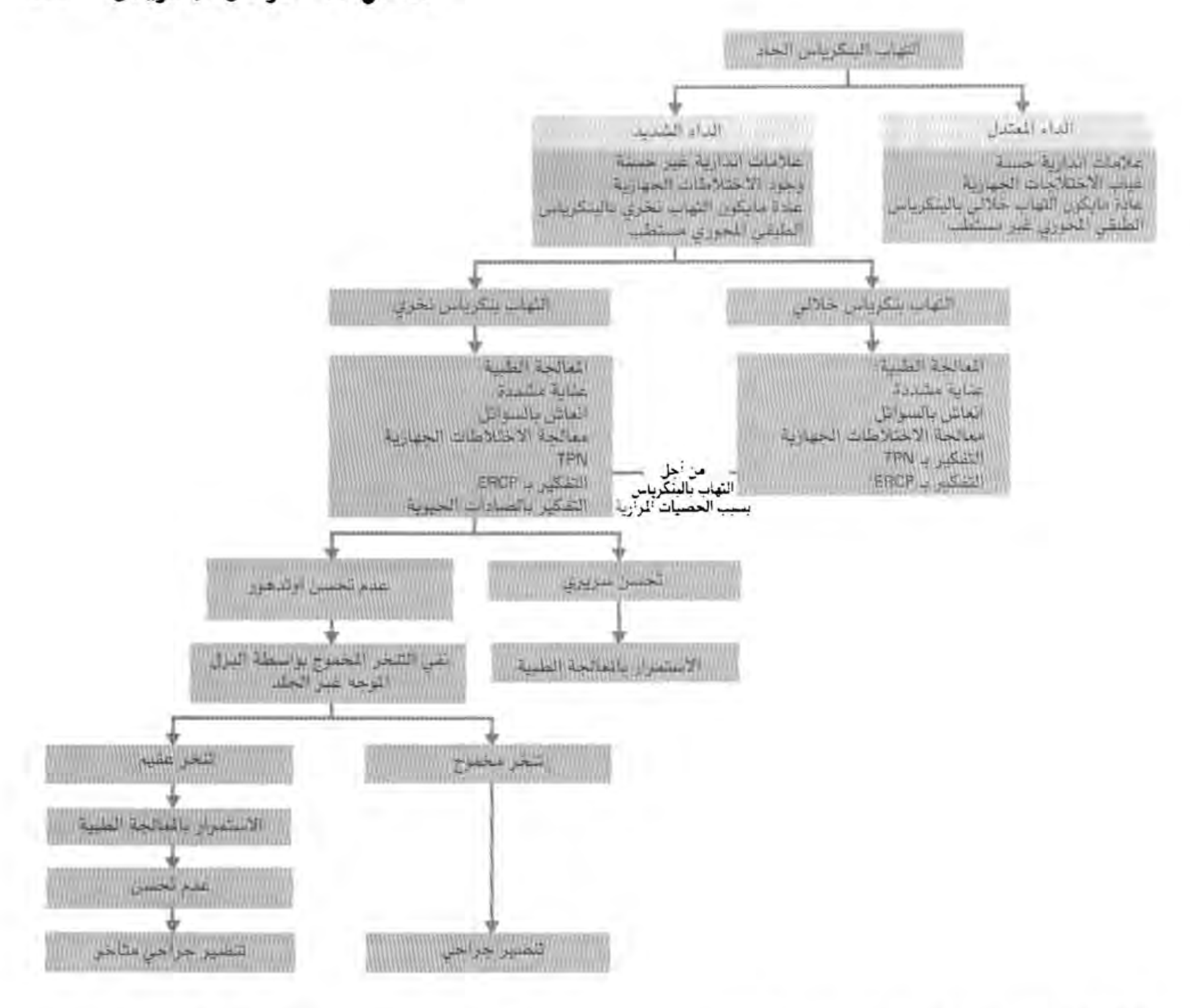
| |
|---|
| **اثناء القبول او التشخيص** |
| العمر >55 سنة |
| تعداد البيض >16،000 |
| سكر الدم >200 ملغ٪ |
| LDH> 2× الطبيعي |
| ALT> 6× الطبيعي |
| **اثناء الـ 48 ساعة التالية** |
| انخفاض الهيماتوكريت >10٪ |
| كالسيوم المصل <8 ملغ٪ |
| ارتفاع البولة >5 ملغ/100 |
| PO2 الشرياني <60 ملم ز |
| الفجوة القاعدية >4 ميللي مكافئ/ليتر |
| توشط السوائل المقدر >600 مل |

معايير رانسون المعدلة للعلامات الإنذارية في التهاب البنكرياس الحاد

ووجود وامتداد التنخر البنكرياسي. لذلك، فإن المشاركة ما بين النقاط السريرية وموجودات التصوير الطبقي المحوري تقدم أكثر المعلومات الإنذارية دقة.

يجب تقسيم المرضى إلى حالات معتدلة وحالات شديدة اعتماداً على معايير سريرية محددة بشكل واضح مثل معايير رانسون. (الجدول 38-2) أو نقاط التقييم الصحي الفيزيولوجي الحاد والمزمن (APACHE II). مع زيادة النقاط، فإن احتمال حدوث الاختلاطات، والنتائج طويلة الأمد، والميتة يزداد. معدل الوفيات 1٪ تقريباً في حال وجود أقل من ثلاثة علامات لرانسون، و10-20٪ في حال وجود 3-5 علامات، وأكثر من 50٪ في حال وجود 6 أو أكثر من علامات رانسون. وبشكل مشابه فإن نقاط (APACHE- II) الأكثر من 8 تشير إلى احتمال وجود التهاب بنكرياس شديد، وبالعكس فإن النقاط الأقل من 8 تشير إلى حالات أقل شدة.

التفريق ما بين التهاب البنكرياس الحاد الخلالي والنخري له قيمة إنذارية هامة (الشكل 38-4). التهاب البنكرياس الخلالي يتصف بسلامة الدوران المجهري وتعزيز منتظم للغدة عند إجراء التصوير الطبقي المحوري مع التعزيز بالمادة الظليلة. حوالي 20-30٪ من مرضى التهاب البنكرياس الحاد لديهم التهاب بنكرياس تنخري. التهاب البنكرياس التنخري يتصف بوجود تأذي في الدوران المجهري للبنكرياس لذلك فإن مناطق واسعة لا تتعزز أثناء التصوير الطبقي المحوري. وجود التنخر البنكرياسي ينبئ بالتهاب شديد سيئ للبنكرياس، خاصة في حال حدوث خمج في الأنسجة البنكرياسية المتنخرة، وتدعى أيضاً التنخر المخموج. التنخر المخموج يحدث عند 30-50٪ من مرضى التهاب البنكرياس الحاد التنخري، ولكنه نادر عند مرضى التهاب البنكرياس الخلالي (<1٪). معدل الوفيات في التنخر المخموج يصل إلى 30٪، حيث يشكل التنخر المخموج أكثر من 80٪ من حالات الوفاة في التهاب البنكرياس الحاد. مزيلات تلوث المعي الانتقائية أو الصادات الجهازية الوقائية مستطبة في حال وجود التهاب البنكرياس التنخري للإقلال من معدل حدوث الأخماج البنكرياسية. ولأن الموجودات السريرية والمخبرية غالباً ما تكون متشابهة عند المرضى المصابين بتنخر عقيم أو مخموج. فإن تشخيص التنخر المخموج يتم




**الشكل 38–4** مخطط علاجي لالتهاب البنكرياس الحاد. TPN= تغذية وريدية جهازية كاملة. ERCP: تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الراجع أثناء التنظير الباطن.

بواسطة الرشف بالإبرة عبر الجلد والموجه بالطبقي المحوري (تلوين غرام وزرع جرثومي) وهي طريقة آمنة ودقيقة. المرضى المصابين بالتنخر المخموج يحتاجون لتضير جراحي، بينما المصابين بالتنخر العقيم يمكن متابعتهم بالمعالجة الداعمة، مع ترك التنضير الجراحي في حال حدوث قصور الأعضاء النهائي.

## المعالجة

أهداف المعالجة الطبية تتضمن: العناية الداعمة، تحديد الاختلاطات الجهازية، والوقاية من إنتان البنكرياس في حال حدوث التنخر. لا توجد معالجة نوعية ثبت فعاليتها. العوامل التي تترك البنكرياس بوضعية الراحة (مثل، السوماتوستاتين، الكالسيتونين، الغلوكاجون، الرشف بالأنبوب الأنفي المعدي، حاصرات مستقبلات H2) ومثبطات الخمائر (مثل، ابروتينين، جابيكسات ميسيلات) لم يثبت أنها تقلل من الإمراضية ومعدل الوفيات. كل المرضى يجب أن يتلقوا معالجة داعمة مكثفة تتضمن التسكين الجيد، إعاضة السوائل، والدعم الغذائي إذا تم منع التغذية عن طريق الفم لأكثر من 7-10 آيام. لتحقيق المتطلبات الاستقلابية وإراحة البنكرياس، فإنه يمكن إعطاء التغذية عن طريق التغذية الجهازية الكاملة عبر وريد مركزي أو وهو المفضل، عن طريق تغذية معوية عبر أنبوب أنفي صائمي للتغذية. الاختلاطات الجهازية يتم تدبيرها على أفضل وجه في وحدة العناية المشددة مع إعطاء السوائل بوفرة ومراقبة الحالة الهيموديناميكية. يستطب إجراء ERCP إسعافياً لإزالة حصيات صفراوية منحشرة أو لإجراء تفجير صفراوي عند المرضى الذين لديهم دلائل على وجود خراجات صفراوية. هذا الإجراء يجب أن يتبعه استئصال مرارة انتقائي.

## التهاب البنكرياس المزمن

يعرف التهاب البنكرياس المزمن بأنه داء التهابي في البنكرياس يتصف بحدوث تغيرات شكلية غير عكوسة تسبب بشكل وصفي الألم و/أو فقدان دائم للوظيفة. يمكن تصنيف التهاب البنكرياس المزمن إلى النوع الانسدادي والنوع غير الانسدادي (الجدول 38-3). أشيع الأسباب غير الانسدادية هي الكحولية المزمنة (70٪). الكحول يستطيع أن يسبب هجمات من التهاب البنكرياس الحاد. ولكن وفي نفس الوقت ومع بداية الهجمات يلاحظ وجود شذوذات بنيوية ووظيفية غالباً مما يشير إلى وجود التهاب بنكرياس مزمن. ولأن معظم الكحوليين لا يحدث لديهم التهاب بنكرياس، فقد افترض وجود أسباب أخرى وراثية، بيئية، أو متعلقة بالحمية. في حال نفي الكحولية، فإن معظم المرضى في الولايات المتحدة لا يوجد لديهم سبب واضح وتدعى هذه الحالة ''مجهولة السبب'' (20٪). التهاب البنكرياس بسبب الحصيات الصفراوية هو أشيع أسباب التهاب البنكرياس الحاد ولكنه لايؤدي أبداً - تقريباً - إلى التهاب بنكرياس مزمن. التهاب البنكرياس التكلسي يعتبر من أعظم أسباب التهاب البنكرياس المزمن حول العالم. من الأسباب الأخرى (10٪) نذكر: الرضوض، البنكرياس المشطور، الداء الليفي الكيسي، التهاب البنكرياس الوراثي، وبعض الاضطرابات الاستقلابية مثل فرط كلس الدم وفرط الشحوم الثلاثية بالدم.

### الإمراضية

التهاب البنكرياس الكحولي هو نتيجة للمفرزات غير الطبيعية والتنخر، التليف للغدة. نظرية المفرزات غير الطبيعية تنص على أن تناول الكحول المزمن يحدث فرط إفراز للبروتين من خلايا العنبية، زيادة إفراز الكالسيوم المتشرد، وخلل مرافق في إفراز البيكربونات من القناة، نقص في ذوبان البروتينات المفرزة (GP2)، ونقص إفراز ليثيوستاتين (كان يدعى سابقاً البروتين الحصوي البنكرياسي). هذا البروتين غير الخمائري والمنخفض الوزن الجزيئي يثبط تشكل Lattice عن طريق الارتباط مع مواقع النمو في بلورات الكالسيوم كربونات. هذا العيب الإفرازي يؤدي لتشكل معقدات الكالسيوم - بروتين وفي النهاية يؤدي لترسب البروتينات داخل الأقنية وبالتالي تسد القنيات. الانسداد المترقي لكل من القنوات الصغيرة والقناة البنكرياسية الرئيسية يؤدي إلى تخرب بنائي إضافي في القنوات، النسيج العنبي، بل وحتى جزر لانغرهانس. في نظرية التنخر - التليف، يعتقد أن الكحول له تأثير إضافي نوعي سمي للخلايا على الخلايا العنبية والذي يعمل بشكل مستقل لإحداث أذية بالأنسجة، بل وحتى التهاب بنكرياس حاد. الهجمات الحادة من التهاب البنكرياس الحاد تؤدي إلى تنخر البارانشيم وتأذي الجهاز القنوي. وبعد زوال التنخر يبدأ الاندمال، ويحدث تليف للقناة الرئيسية والذي يسد الغدة ويؤدي إلى داء القناة الكبيرة.

التهاب البنكرياس الوراثي ينجم عن طفرة في المورثة الموجودة على الصبغي 7q مما يؤدي لتشكل التريبسينوجين غير الطبيعي الهابطي، والذي لا يمكن تثبيطه بواسطة البروتينات الواقية داخل الخلايا. في الحالة الطبيعية التريبسين الفعال يتم تدركه بواسطة تشطر Arg في الموقع 117. في التهاب البنكرياس الوراثي، Arg يحدث له طفرة إلى His مما يمنع تشطره ويؤدي إلى تراكم التريبسين الفعال.

### التظاهرات السريرية

يمكن أن يتظاهر التهاب البنكرياس المزمن بعدة أشكال سريرية مختلفة. معظم المرضى يعانون من الألم الذي قد يكون دورياً أو مستمراً. قد يترافق الألم مع الإسهالات الدهنية ونقص الوزن. في بعض الأحيان، قد يراجع المريض بقصور صماوي أو خارجي الإفراز مع غياب الألم. بقية الأشخاص قد يكونوا لا عرضيين ويكشف التهاب البنكرياس لدهم بالصدفة أثناء التصوير لأسباب أخرى.

الألم في التهاب البنكرياس المزمن غير مفهوم بالشكل الكافي. الأسباب المحتملة لحدوث الألم تتضمن التهاب البنكرياس، زيادة الضغط داخل البنكرياس، التهاب عصبي، أو أسباب خارج بنكرياسية مثل تضيق القناة الجامعة والعفج. الدلائل التي ترجح الضغط كسبب للألم البنكرياسي تتضمن التقارير التي تتحدث عن تحسن الألم بعد إجراء تخفيف للضغط داخل القناة البنكرياسية الرئيسية إما بواسطة الجراحة أو بواسطة التنظير الباطن. لا تحدث الإسهالات الدهنية حتى يقل إنتاج الليباز إلى أقل من 10٪ من الطبيعي. الداء السكري يعتبر من الاختلاطات المتأخرة لالتهاب البنكرياس المزمن. يجب أن تحصل أذية شديدة لأكثر من 80-90٪ من الغدة قبل ظهور السكري سريريا. اختلاطات التهاب البنكرياس المزمن تتضمن تشكل الكيسات الكاذبة، النواسير البنكرياسية، الانسداد الصفراوي، سرطان البنكرياس، فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة، ودوالي المعدة التالية لخثار الوريد الطحالي.

### التشخيص

يعتمد تشخيص التهاب البنكرياس المزمن بشكل وصفي على الاختبارات لبنية البنكرياس ووظيفتها لأن الخزعة المباشرة من البنكرياس تعتبر خطيرة للغاية. عادة ولكن ليس دائما توجد تغيرات بنيوية واضحة تتماشى مع التأذي الوظيفي الشديد الذي يتم تحديده بواسطة اختبارات وظائف البنكرياس. في المراحل الباكرة من التهاب البنكرياس المزمن يمكن لشذوذات بسيطة في وظيفة البنكرياس أن تسبق أي تغيرات شكلية يمكن مشاهدتها بالتصوير. علاوة على ذلك،

**الجدول 38-3 سببيات التهاب البنكرياس المزمن.**

**غير الانسدادية**
- **الكحول**
- **مجهولة السبب 10-20٪ من مجمل الحالات.**
- **وراثية**
  - **الداء الليفي الكيسي**
  - **الوراثي**
- **الرضوض**
- **الأسباب الاستقلابية**
  - **فرط شحوم الدم الثلاثية**
  - **فرط كلس الدم**

**الانسدادية**
- **الانسداد السليم**
  - **تضيق الحليمة أو خلل وظيفة معصرة أودي**
  - **البنكرياس المشطور مع انسداد المجل اللاحق**
- **الانسدادات التنشؤية - أورام المجل أو الجهاز القنوي**

فإن الاختبارات التي تقيم بنية البنكرياس قد تبقى طبيعية رغم وجود تدهور كبير في وظيفة البنكرياس وعندما يكون هناك تدهور بنيوي شديد. نتائج التقييم المخبري، مثل عيار الأميلاز والليباز عادة ما تكون طبيعية في حالات التهاب البنكرياس المزمن المثبتة. لذلك فإن عيار الخمائر لبنكرياسية في المصل لا يفيد في تأكيد أو نفي التشخيص.

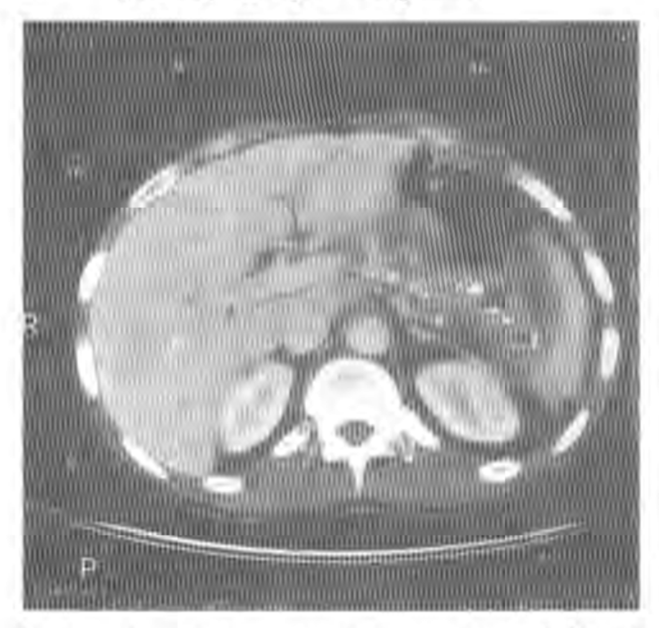
### اختبارات الوظائف

يعتبر اختبار تحريض الإفراز الاختبار الوظيفي الأمثل لتشخيص التهاب البنكرياس المزمن. إن الملاحظة التي أكدت أن إنتاج البيكربونات يكون متأذيا في التهاب البنكرياس المزمن أدت إلى عقلانية استخدام هذا الاختبار لتشخيص التهاب البنكرياس المزمن في مراحله الباكرة (الحساسية 95٪). يتم هذا الاختبار عن طريق إدخال قثطرة عبر الفم لتصل إلى العفج ليتم رشف العصارة البنكرياسية قبل وبعد التحريض عن طريق إعطاء السكرتين وريديا. القياسات الكمية للمفرزات البنكرياسية والفعالية الخمائرية تجرى بشكل بدئي للمرضى الذين يعانون من ألم بطني مزمن ويشك بإصابتهم بالتهاب بنكرياس مزمن وكانت نتائج التصوير لديهم سلبية أو موضع شك. اختبار الإفراز غير متوافر بشكل واسع لأن هذه الدراسة تحتاج لجهد كبير ومزعجة للمريض.

ظهر العديد جدا من الدراسات الأقل بضعا ولكنها أقل دقة من اختبار السكرتين خاصة في تشخيص المراحل الباكرة من التهاب البنكرياس المزمن. اختبار قياس الدهون في براز 72 ساعة هو الاختبار القياسي الذهبي لإثبات وجود الإسهال الدهني (الدهن بالبراز >7غم/24ساعة). مع ذلك، هذا الاختبار غير نوعي لقصور البنكرياس الخارجي الإفراز. كما أن هذا الاختبار ليس حساسا أيضا لأن الإسهال الدهني سوف لن يظهر في التهاب البنكرياس المزمن حتى يصل إنتاج الليباز من البنكرياس إلى أقل من 5-10٪ من القيم الطبيعية. عيار تريبسينوجين المصل يتماشى مع البارانشيم العنبي الوظيفي. المستويات المنخفضة (<10 نانوغرام/مل) نوعية بشدة لقصور البنكرياس خارجي الإفراز. الحساسية تصل إلى 80-90٪ عند الأشخاص المصابين بالتهاب بنكرياس مزمن متقدم مع إسهالات دهنية، ولكنها تكون 10-20٪ عند الأشخاص الذين لا يوجد لديهم إسهالات دهنية. مستوى الإيلاستاز أو الكيموتريسين بالبراز قد يستخدم كاختبار بسيط لتقييم وظيفة البنكرياس، ولكنه غير شائع في الولايات المتحدة.

### اختبارات البنية

الموجودات التي تقترح وجود التهاب بنكرياس مزمن. هي شذوذات القناة (التوسع، الحصيات، عدم انتظام القناة) وشذوذات البارانشيم (التكلسات، عدم التجانس، الضمور) تغيرات في حدود الغدة، والكيسات الكاذبة. الدراسات التصويرية قد تكون طبيعية في المراحل الباكرة للمرض. الصورة الشعاعية البسيطة للبطن يمكن أن تستخدم لكشف التكلسات البنكرياسية. هذه التكلسات تشاهد عند 20-50٪ من الأشخاص المصابين بالتهاب بنكرياس مزمن بسبب تناول الكحول. هذه يجب أن تكون أول الوسائل الاستقصائية في حال الشك بوجود التهاب بنكرياس مزمن وذلك لأنها سهلة وغير مكلفة. التكلسات التي يمكن كشفها بالصورة البسيطة يمكن كشفها بشكل أدق بواسطة التصوير الطبقي المحوري.



**الشكل 38-5** تصوير طبقي محوري للبطن يظهر وجود تكلسات مع كيسات كاذبة صغيرة في البنكرياس المصابة بالتهاب مزمن.

يعتبر كلا من ERCP والإيكو عبر التنظير EUS أكثر الوسائل التصويرية حساسية لتقييم الشذوذات البنيوية في بارانشيم البنكرياس والجهاز القنوي. إن أعظم ما يحد من إجراء ERCP هو احتمال حدوث التهاب بنكرياس حاد تالي لهذا الإجراء عند حوالي 5٪ من المرضى. نتيجة لذلك، يترك ERCP للمرضى الذين لا يمكن وضع تشخيص لديهم أو لتقييم الاختلاطات العرضية (الحصيات أو التضيقات) المرافقة لالتهاب البنكرياس المزمن. يبدو الإيكو عبر التنظير (EUS) كدراسة تشخيصية واعدة مع موجودات باكرة والتي قد تكون أكثر حساسية من أي اختبار آخر للبنية أو الوظيفة. التصوير بالرنين المغناطيسي للأوعية الصفراوية والقناة البنكرياسية يعتبر وسيلة تصويرية تشخيصية غير باضعة تحقق رؤية للجهاز الصفراوي والبنكرياسي مع صورة مشابهة لتلك المشاهدة بالـ ERCP ولكن دون خطورة حدوث التهاب بنكرياس حاد.

## المعالجة

تعتبر محضرات الخمائر البنكرياسية فعالة في علاج سوء الامتصاص. حيث يجب أن يعطى الليباز بمقدار 30.000 وحدة مع كل وجبة طعام. في حال وجود إسهالات دهنية عرضية، فإن هذه الخمائر يمكن حمايتها من حموضة المعدة عن طريق إعطاءها مع الأدوية المثبطة للإفراز (حاصرات مستقبلات H2، أو مثبطات مضخة البروتون) أو عن طريق إعطاء الخمائر البنكرياسية المغلفة معويا الحساسة لـ PH. هذه المحضرات المغلفة معويا لا تقوم بتحرير الخمائر حتى يصبح الوسط المحيط بها قلويا. إذا لم تحقق هذه الطريقة التحسن، فإن الخطوة التالية تكون بالإقلال من الدهن في الحمية لأقل من 50 غم/يوم وإعطاء الشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة والتي لا تحتاج للحلمهة قبل الامتصاص. العوامل الأخرى التي تزيد من حدة الإسهال الدهني نذكر منها فرط النمو الجرثومي المرافق في الأمعاء الدقيقة والذي يمكن أن يحدث عند 25٪ من مرضى التهاب البنكرياس المزمن. فرط النمو الجرثومي قد

يكون ناجماً عن نقص حركية المعي بسبب الداء الالتهابي في رأس البنكرياس أو بسبب الاستخدام المزمن للمسكنات والمخدرات.

التحدي الأكبر في معالجة التهاب البنكرياس المزمن هو السيطرة على الألم البطني. يقال أن الألم سيتحسن مع مرور الوقت، ولكن ذلك قد يستغرق عدة أعوام وقد لا يحصل دوماً. الطرق الأولية لتخفيف الألم تتضمن إيقاف الكحول، إعطاء المسكنات، وإعاضة الخمائر البنكرياسية. إعطاء هذه الخمائر يفيد في الإقلال من المفرزات البنكرياسية المتواسطة بالكولي سيستوكينين وهي مقاربة تخفف من الألم عند بعض مرضى التهاب البنكرياس المزمن.

المعالجة تبدأ بجرعات عالية من الليباز البنكرياسي (محضرات خمائريةبنكرياسية غير مغلفة معوياً) لأنه من الناحية النظرية المحضرات المغلفة معوياً تقومبتحرير الخمائر في قسم الأمعاء الذي يقع أسفل مكان الخلايا المعوية التي تتحرض بالكولي سيستوكينين، وقد يساعد الإعطاء المرافق لمضادات الإفراز المعدي على حماية هذه الخمائر من التخرب بالحمض المعدي. الإحصار العصبي (إحصار الضفيرة الزلاقية، وقطع العصب الحشوي) يؤدي إلى نتائج غير مؤكدة. تخفيف الانسداد في القناة البنكرياسية بسبب حصاة أو تضيق، بواسطة التنظير الباطن قد يؤدي إلى تخفيف الألم. التفجير الجراحي للقناة، عادة بواسطة مفاغرة جانبية ما بين البنكرياس والصائم (إجراء بوستو) قد ينقص بشكل فعال الألم عند حوالي 80٪ من المرضى. هذا الإجراء آمن ومعدل الوفيات الجراحية أقل من 5٪، ومع ذلك، فقط 50٪ من المرضى يكونوا خاليين من الألم بعد 5 سنوات من المتابعة. المرضى الذين لا يوجد لديهم انسداد أو توسع بالقناة قد يحتاجون لاستئصال بنكرياس.

## سرطان البنكرياس

يعتبر سرطان البنكرياس رابع الأنواع الهامة للسرطان عند البالغين. 28.000 حالة جديدة يتم تشخيصها سنوياً مع 25.000 وفاة من هذا السرطان تحدث كل عام. الإنذار سيئ لأن أقل من 20٪ من المرضى يعشون بعد السنة الأولى من التشخيص، وفقط 1-3٪ يبقون على قيد الحياة بعد 5 سنوات. يشكل سرطان البنكرياس حوالي 5٪ من وفيات السرطان في الولايات المتحدة. أكثر من 90٪ من هذه السرطانات هي سرطانات غدية تنشأ من الخلايا القنوية.

### السببيات والإمراضية

العوامل المساهمة تتضمن: العمر، الجنس (الذكور لديهم خطورة نسبية 1:1.4)، المسرطنات، تدخين السجائر، التهاب البنكرياس الوراثي، التهاب البنكرياس المزمن، ومن المحتمل الحمية عالية الدهن. التعرض المهني لمادة بيتا نافثيلامين والبنزيدينيعتبر من عوامل الخطورة الواضحة، ومع ذلك لا يعتقد أنها العامل المسبب عند غالبية المرضى . المرضى المصابين بالداء السكري منذ فترة طويلة لديهم خطورة بزيادة طفيفة عن غيرهم. لا يعتبر أي من الكحول أو القهوة من عوامل الخطورة.

### التظاهرات السريرية

التظاهرات السريرية لسرطان البنكرياس قد تكون غير نوعية وغالباً ما تكون مخاتلة. غالباً ما يكون الورم في مراحل متقدمة عند التشخيص. العلامات والأعراض الشائعة لسرطان البنكرياس تتضمن: اليرقان، نقص الوزن، والألم البطني. الألم عادة ما يكون مستمراً ويتشعع للظهر. ولأن معظم سرطانات البنكرياس تبدأ في منطقة الرأس فقد يراجع المريض بيرقان انسدادي أو مرارة كبيرة مجسوسة (علامة كورفوازيه). اليرقان غير المؤلم هو التظاهرة الأكثر شيوعاً للآفات القابلة للاستئصال والشفاء. القهم، الغثيان، والإقياء، قد توجد أيضاً، مع الاضطرابات العاطفية مثل الاكتئاب. الأعراض الأخرى الأقل شيوعاً تشمل علامات التهاب الوريد الخثاري الهاجر (علامة تروسو)، التهاب البنكرياس الحاد، السكري، المتلازمة نظيرة السرطانية (تناذر كوشينغ)، فرط كلس الدم، النزف الهضمي، خثار الوريد الطحالي، وكتلة بطانية مجسوسة.

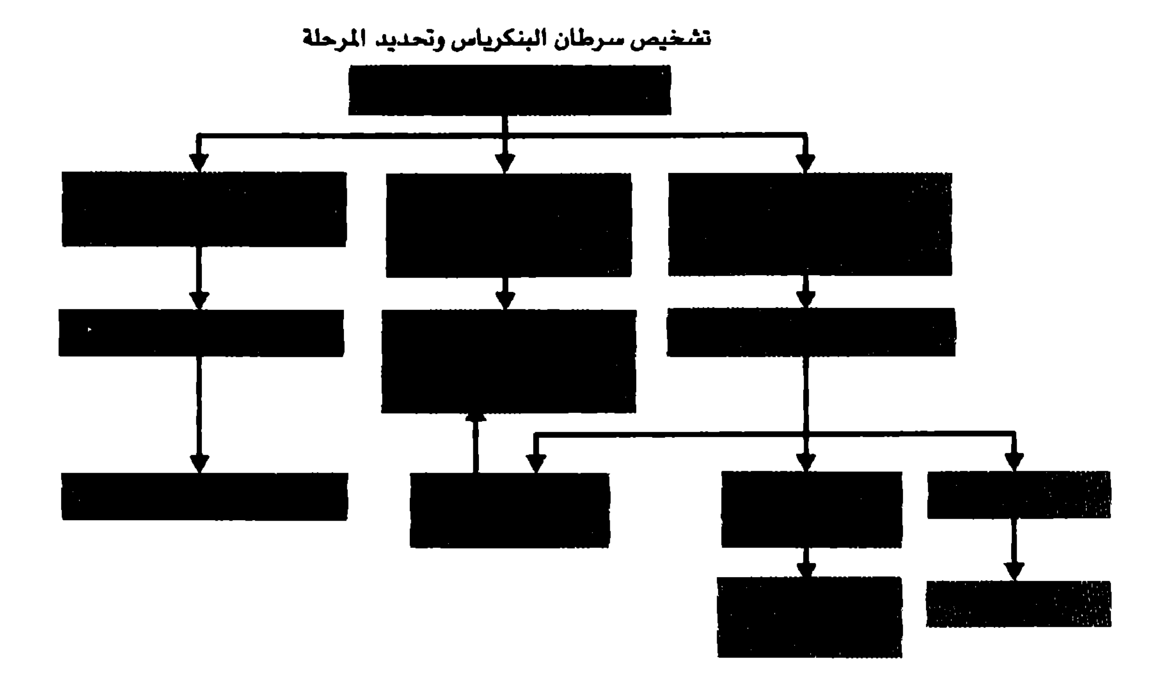
### التشخيص وتحديد المرحلة (الشكل 38-6)

تشخص سرطان البنكرياس عادة ما يشك فيه عند وجود كتلة بنكرياسية مشاهدة بالاستقصاءات التصويرية. قد يشاهد أيضاً دلائل على وجود توسع في القناة البنكرياسية، نقائل كبدية، غزو للأوعية، أو توسع في القناة الجامعة مع وجود انسداد صفراوي. المظهر الذي يبدو بالصورة قد يكون من المستحيل تفريقه عن الأسباب السليمة للكتل البنكرياسية مثل التهاب البنكرياس البؤري. يعتبر كل من الطبقي المحوري والمرنان أفضل وسيلة لتحديد وجود الكتلة وتقييم خصائصها وكشف النقائل الكبدية أو الغزو للأوعية. يجب أن يوضع ERCP بالحسبان في حال الشك بوجود سرطان بنكرياس ولكن لم تشاهد أي كتلة بالوسائل التصويرية الأخرى. ERCP سوف يظهر وجود تضيق في القناة البنكرياسية الرئيسية عند 97٪ على الأقل من هذه الحالات.

استخدام الواسمات الورمية لتشخيص سرطان البنكرياس كانت نتائجه مخيبة للآمال. الواسمة الورمية 9-19- CA لها حساسية 80-90٪ ونوعية 85-95٪ في تشخيص سرطان البنكرياس عند مريض لديه أعراض وعلامات تقترح وجود سرطان بنكرياس. عند مقارنة الإيكو عبر التنظير (EUC) مع وسائل التصوير الأخرى (الطبقي المحوري الحلزوني، المرنان، تصوير الأوعية) فإنه يعتبر أكثرها دقة في التشخيص وتحديد المرحلة، حيث يعطي معلومات عن توضع الورم، الغزو الوعائي، وإصابة العقد اللمفية. العامل الأكثر أهمية في تقرير قابلية الورم للاستئصال الجراحي ومعدل البقيا هو وجود الغزو الوعائي من عدمه (وريد الباب، الشريان أو الوريد المساريقي العلوي)، ووجود النقائل. لسوء الحظ، فقط 10-20٪ من سرطانات رأس البنكرياس ولا حالة من سرطان الذيل والجسم تكون قابلة للاستئصال بقصد الشفاء. إن أظهرت الاستقصاءات أن الورم غير قابل للاستئصال فإن الخطوة التالية هي معرفة وتأكيد نوع الخلية، وهذا يتم بكل دقة عن طريق الخزعة بالإبرة الموجهة بالطبقي المحوري أو الإيكو عبر التنظير. عندما يكون تحديد المرحلة سريريا يشير إلى قابلية الورم للاستئصال، فإن بعض المراكز تفضل إجراء تحديد للمرحلة بواسطة تنظير البطن وذلك قبل محاولة إجراء الاستئصال الشافي.

### المعالجة

تعتبر عملية ويبل هي الإجراء الجراحي المتبع لعلاج سرطانات رأس البنكرياس القابلة للاستئصال. إذا لم يمكن إجراء الاستئصال أثناء العمل الجراحي، فإنه لابد من إجراء تحويل صفراوي لتخفيف اليرقان ومفاغرة معدية صائمية لتخفيف الانسداد العفجي وتجاوزه وذلك

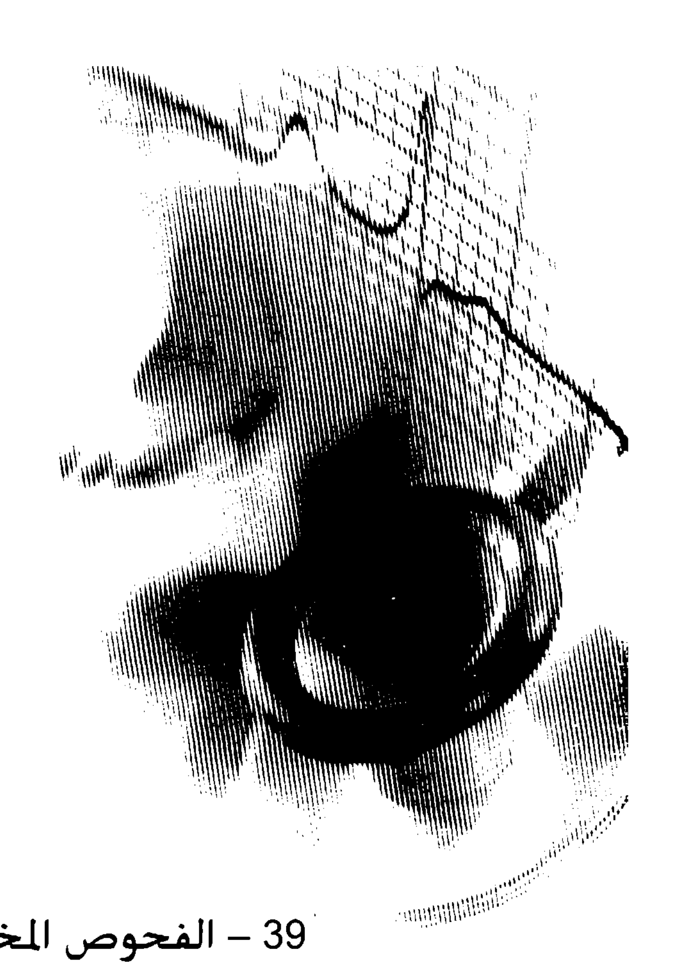


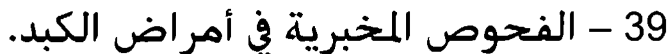

**الشكل 38-6** مخطط تشخيصي لتقييم المريض الذي يشك بإصابته بسرطان البنكرياس (EUS= الإيكو عبر التنظير، FNA= البزل بالإبرة الرفيعة).

في حال وجود غزو للعفج. الجراحة تقدم الفرصة الوحيدة للشفاء. معدل الوفيات المترافق مع الجراحة لا يتجاوز 5٪. محاولات المعالجة بالأشعة أو المواد الكيماوية لم تلق سوى نجاح ضئيل وفقط أدت إلى تحسن طفيف في بقيا المريض. عند المرضى المصابين بآفات غير قابلة للجراحة، فإن الإجراءات التلطيفية الجراحية لتخفيف اليرقان، الألم، والانسداد المعوي غالباً ما تصبح الهدف من المعالجة.

القسم VII

# أمراض الكبد والجهاز الصفراوي





39 – الفحوص المخبرية في أمراض الكبد.

40 – اليرقان.

41 – التهاب الكبد الحاد والمزمن.

42 – القصور الكبدي الخاطف.

43 – التشمع الكبدي واختلاطاته.

44 – أمراض الكبد التنشؤية، الارتشاحية، والوعائية.

45 – اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية.

VII الفصل 39

# الفحـــوص المخبريــــة فـي أمـــراض الكبـــد

يعتبر الكبد أكبر الأعضاء الباطنة في الجسم، وهو يلعب دوراً مركزياً في العديد من العمليات الفيزيولوجية الأساسية ومنها استتباب Homcostasis السكر، تصنيع بروتينات المصل، تصنيع الدهون والليبوبروتين، تصنيع وإفراز الحموض الصفراوية، وتخزين الفيتامينات (D،A،B12، K،E). إضافة لذلك، فهو ضروري لعمليات التحول الحيوي، إزالة السمية، والإفراز لطيف واسع من المركبات الداخلية والخارجية. التظاهرات السريرية لأمراض الكبد تتراوح من حالة لأخرى وقد تكون غير محددة. إن مفاتيح وجود، شدة، وسببيات الأمراض الكبدية يمكن الحصول عليها عن طريق القصة الجيدة، الاستجواب الدقيق والفحص السريري بالإضافة إلى المسح بواسطة الفحوص المخبرية الروتينية.

## الفحوص المخبرية لوظائف وأمراض الكبد

إن معرفة الفائدة من الأنواع المختلفة للتحاليل المخبرية للكبد تعد أمراً في غاية الأهمية لتحديد ماهية المرض الكبدي. وعلى عكس الفحوص المجراة لتقييم وظيفة الأعضاء الأخرى (مثل غازات الدم الشريانية، تصفية الكرياتينين) فإن العديد من الفحوص المسماة اختبارات وظائف الكبد لا تقيس بشكل مباشر وظيفة الكبد وقد لا تعكس بدقة سببيات أو شدة المرض الكبدي. الفحوص التشخيصية النوعية مثل الاختبارات المصلية لأمراض الكبد الفيروسية، المناعية الذاتية، والوراثية تم مناقشتها في فصول أخرى من هذا الكتاب.

### اختبارات وظائف الكبد.

إن الطيف الواسع للوظائف التي يقوم بها الكبد جعل من الصعب ابتكار فحص بسيط، غير مكلف، وغير غازي يعكس بدقة القدرة الكبدية لكل الوظائف. بدلاً من ذلك، الفحوص المتوافرة حالياً لوظائف الكبد غير مباشرة، قياسات سكونية لعيار المواد في المصل والتي تصنع، تستقلب، و/أو تفرغ بواسطة الكبد. الكبد له سعة احتياطية كبيرة، ولذلك فإن نتائج وظائف الكبد قد تبقى طبيعية نسبياً حتى حدوث خلل شديد بوظيفة الكبد.

أكثر اختبارات وظائف الكبد توافراً، انتشاراً، وفائدة تم تلخيصها في الجدول 39-1. عيار ألبومين المصل وزمن البروثرومبين كل منها يعكس قدرة الكبد على تصنيع البروتين. زمن البروثرومبين، والذي يستجيب بسرعة لتغيرات الوظيفة الكبدية بسبب قصر نصف العمر المصلي للعامل II وVII (ساعات)، مفيد كمشعر يومي متكرر لوظيفة الكبد. مع ذلك يجب نفي وجود عوز فيتامين k مرافق و/أو معالجته قبل استخدام زمن البروثرومبين كمشعر عن الوظيفة الكبدية. وعلى النقيض من ذلك، نصف العمر المصلي للألبومين يبلغ 14-20 يوم والمستوى المصلي يهبط في حالات اضطراب وظيفة الكبد الطويل الأمد أو في حالات التأذي الحاد للكبد. يجب أن يوضع بالحسبان أنه من الأسباب الأخرى لنقص الألبومين بالمصل سوء التغذية، الضياع عبر الكلية أو الجهاز الهضمي، ويمكن استبعاد السبب الكبدي خاصة في حال كون زمن البروثرومبين ضمن الحدود الطبيعية.

الاختبارات الكمية لوظائف الكبد، وتشمل تصفية أخضر الاندروسيانين، قدرة إطراح الغالاكتوز، اختبار التنفس للأمينوبيرين، تصفية الانتي بيرين، مونوايثيل غليسين، كسيليديد، وتصفية الكافئين قد يكون لها الأفضلية على الاختبارات الكيماحيوية في توقع الإنذار. مع ذلك، فإن فائدتها السريرية لم تثبت بالشكل الكافي مما جعل استخدامها محدوداً ضمن مراكز الأبحاث.

### اختبارات المسح للمرض الكبدي الصفراوي.

اختبارات المسح الكبدي الصفراوي (الجدول 39-2) يمكن تقسيمها إلى قسمين (1) اختبارات الانسداد و/أو الركودة الصفراوية. (2) اختبارات أذية الخلايا الكبدية، وذلك اعتماداً على الآلية المسؤولة عن اضطراب الاختبار. مع ذلك، ولا واحد من هذه الاختبارات نوعي لأي من هذين القسمين، والحصيلة العامة لنمط والمدى النسبي للشذوذات في هذين القسمين من الاختبارات غالباً ما يقدم مفاتيح تشخيصية لنوع الداء الكبدي الموجود.

عيار بيلروبين المصل يعكس التوازن بين إنتاج البيلروبين وربطه وإفراغه إلى الصفراء بواسطة الكبد. التشخيص التفريقي لارتفاع البيلروبين في الدم (انظر الفصل 40) يستدعي وضع قائمة طويلة بالاضطرابات التي تصيب إنتاج البيلروبين (اضطرابات دموية)، استقلاب البيلروبين (داء كبدي، شذوذات خلقية بالبيلروبين) أو الإفراز (الانسداد الصفراوي) لذلك، فإن ارتفاع عيار البيلروبين بالمصل ليس نوعياً لأي من سببيات الداء الكبدي. مع ذلك، فإن وجود مثل هذا الاضطراب، خاصة مع إيجابية الاختبارات الأخرى للانسداد الصفراوي، يجب أن توجه للبدء في إجراء تقييم للطرق الصفراوية. من المهم الإدراك، أن مستوى البيلروبين في المصل لا يعود

**الجدول 39-1. الفحوص السريرية لوظائف الكبد**

| | الخاصية المفحوصة | دلائل النتائج غير الطبيعية |
|---|---|---|
| **اختبارات وظائف الكبد (القيم الطبيعية)** | | |
| ألبومين المصل (3.5-5.5 ملغ/100مل) | القدرة التصنيعية للبروتين (خلال أيام لأسابيع) | نقص القدرة التصنيعية<br>سوء التغذية البروتيني<br>زيادة الضياع البروتيني (التناذر الكلائي، الاعتلال المعوي المضيع للبروتين)<br>زيادة حجم السوائل الخارج خلوي |
| زمن البروثرومبين (10.5-13 ثانية) | القدرة التصنيعية للبروتين (خلال ساعات . لأيام) | نقص القدرة التصنيعية (خاصة العامل III، II)<br>عوز فيتامين K<br>اعتلال التخثر المسلول consumptive |
| **اختبارات المسح للمرض الكبدي الصفراوي** | | |
| (فحوص للانسداد الصفراوي أو تأذي الجريان الصفراوي) | | |
| عيار بيلروبين المصل (0.2-1 ملغ/100مل) | القدرة على لقط البيلروبين من الدم، وربطه، وإفرازه إلى الصفراء | انحلال الدم<br>داء كبدي منتشر<br>الركود الصفراوي<br>انسداد القناة الصفراوية خارج الكبد<br>الاضطرابات الخلقية في استقلاب البروتين |
| عيار الفوسفاتاز القلوية بالمصل (وأيضاً 5 نيكليوتيداز وغاما غلوتاميل ترانس ببتيداز) (56-176 وحدة) | زيادة تصنيع الخميرة وتحررها | انسداد القناة الصفراوية<br>الركودة الصفراوية<br>أمراض الكبد الارتشاحية (التشوات، الحبيبومات)<br>الهدم العظمي/إعادة التشكل<br>الحمل |
| **فحوص الأذية الخلوية الكبدية** | | |
| الاسبارتات أمينوترانسفيراز (AST) (10-30 وحدة/ل) | تحرر الخمائر داخل الخلوية | التنخر الخلوي الكبدي<br>التنخر العضلي الهيكلي أو القلبي |
| الانين أمينوترانسفيراز (5-30 وحدة/ل) | تحرر الخمائر داخل الخلوية | مشابهة لـ AST مع أنها أكثر نوعية لأذية الخلية الكبدية |

**الجدول 39-2. نماذج الفحوص غير الطبيعية لوظائف الكبد والمقاربة التشخيصية.**

| أذية الخلايا الكبدية | أذية الكبد الناجمة عن الركودة الصفراوية |
|---|---|
| . ارتفاع في قيم AST، ALT، ± بيلروبين | ارتفاع واضح في الفوسفاتاز القلوية/δGT/± بيلروبين |
| . السببيات الشائعة | السببيات الشائعة |
| الدوائي | الدوائي |
| الفيروسي | التشمع الصفراوي البدئي (PBC) |
| التهاب الكبد التشحمي | التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC) |
| التهاب الكبد المناعي الذاتي | التهاب الطرق الصفراوية المناعي الذاتي |
| الاستقلابي | الساركوئيد (الفرناوية) |
| . التقييم الأولي | الأمراض التشوية/الارتشاحية |
| مراجعة قائمة الأدوية | التقييم الأولي |
| فحوص مصلية فيروسية (HAV IgM، HBs Ag، HBc IgM، HCV Ab)، | مراجعة قائمة الأدوية |
| والتهاب الكبد المناعي الذاتي (أضداد العضلات الملساء، أضداد مضادات النواة) | PBC (أضداد مضادات المتقدرات) |
| داء ويلسون (سيروبلازمين المصل)، الصباغ الدموي (الحديد/السعة الكلية الرابطة للحديد/الفيريتين) | PSC (ERCP)<br>التهاب الطرق الصفراوية المناعي الذاتي (أضداد مضادات النواة) |
| الكبد الشحمي (إيكو بطن) | الفرناوية (عيار الخميرة المحولة للانجيوتنسين) |
| التفكير بخزعة الكبد (استطبابات نوعية ستذكر في فقرات لاحقة) | الارتشاحية/التشوية (إيكو بطن، طبقي محوري للبطن) |
| | التفكير بخزعة كبد (استطبابات نوعية ستذكر في فقرات لاحقة) |

ALT= ألانين أمينوترانسفيراز، AST= أسبارتات أمينوترانسفيراز، δGT= جاما، غلوتاميل ترانس ببتيداز، HAV IgM= الغلوبيولين المناعي M لالتهاب الكبد الفيروسي A، HBc IgM= الغلوبيولين المناعي M لالتهاب الكبد الفيروسي B اللب core، HBs Ag= المستضد السطحي لالتهاب الكبد الفيروسي B، HCV Ab= أضداد الفيروس C.

فوراً إلى القيم الطبيعية بعد تخفيف الانسداد الصفراوي أو تحسن الداء الكبدي وذلك لأن بعض البيلروبين يرتبط مع الألبومين ويتم إزالته من الدوران فقد عند تقوض الألبومين.

فعالية الفوسفاتاز القلوية في المصل تعكس مجموعة من نظائر الخميرة التي تشتق من الكبد، العظم، الأمعاء الدقيقة والمشيمة. العيار المصلي يرتفع مع العديد من الحالات بما في ذلك، الركودة الصفراوية، الانسداد الجزئي أو التام للقناة الصفراوية، تجدد العظم، الحمل، وأمراض الكبد الارتشاحية، التشوية، والحبيبومية. إن الارتفاع المعزول في مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل قد يكون المفتاح الوحيد للانسداد الجزئي للقناة الجامعة، أو لانسداد القناة في فص أو شدفة كبدية وحيدة. في الركودة الصفراوية، ترتفع قيم الفوسفاتاز القلوية في المصل كنتيجة لاحتباس الحموض الصفراوية في الكبد، والتي تذيب الفوسفاتاز القلوية من الغشاء المصلي للخلايا الكبدية بالإضافة إلى تحريض تصنيعها. 5- نيوكليتيداز وجاما - جلوتاميل ترانس ببتيداز، هي أيضاً من خمائر الغشاء المصلي للخلايا الكبدية، تتحرر بشكل مشابه إلى الدوران أثناء انسداد القناة الصفراوية أو الركودة الصفراوية، وتستخدم لتأكيد أن ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ناجم عن داء كبدي صفراوي.

اســـــبارتات (AST أو SGOT) والأنــــين (ALT أو SGPT) أمينوترانسفيراز هي خمائر ناقلة للأمين داخل الخلية وتتواجد بكميات كبيرة في الخلية الكبدية، بعد أذية أو موت الخلايا الكبدية تتحرر هذه الخمائر إلى الدوران. بشكل عام الأمينوترانسفيراز المصلية هي اختبار حساس (غير نوعي) لأذية الكبد، ومقدار الارتفاع في قيمها بالمصل يعكس شدة النخر الكبدي مع بعض الاستثناءات الهامة. مثلاً، كلا هاتين الخميرتين تحتاج إلى بيريدوكسال 5- فوســفاتاز كعــامل مســاعد، والانخفــاض النســبي في قيم الأمينوترانسفيراز المصلية عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الشديد الكحولي (عادة <300 وحدة/لتر) قد يعكس وجود عوز في هذا العامل المساعد. وعلى الرغم من أن قيم الأمينوترانسفيراز في المصل ترتفع في العديد من أمراض الكبد، فإن القيم المرتفعة (<15 ضعف من الحدود العلوية الطبيعية) تشير بشكل عام إلى نخر خلوي كبدي حاد بسبب فيروسي أو سمي أو بشكل أقل شيوعاً تشير إلى انسداد حاد في القناة الصفراوية أو الأقفار الكبدي. المرضى الذين يراجعون بارتفاع معزول لا عرضي في AST وALT قد يكونوا مصابين بداء الكبد الشحمي اللاكحولي (ناجم عن البدانة، مقاومة الأنسولين/السكري، أو فرط شحوم الدم) الداء الكبدي الناجم عن الكحول، أو أمراض الخلية الكبدية مثل الصباغ الدموي أو التهاب الكبد الفيروسي المزمن. هؤلاء المرضى يجب أن يجرى لهم مسح للبحث عن داء قابل للعلاج. بعض المرضى قد يحتاجون لإجراء خزعة كبد.

الاختبارات الشخصية لوظائف الكبد عادة لا تشير إلى طبيعة الداء الكبدي المستبطن. ولكن مع ذلك، مجمل الشذوذات في وظائف الكبد والمدى النسبي لهذه الاضطرابات عند الأشخاص غالباً ما يعطي فكرة واضحة عن طبيعة الداء الكبدي وهل هو ناجم عن أذية خلوية كبدية بدنية أو عن ركودة صفراوية. الجدول 39-2 يلخص النماذج الشائعة لاضطرابات وظائف الكبد والتقييم التشخيصي.

نماذج اختبارات وظائف الكبد الشائعة في حال وجود التشمع تتضمن ارتفاع معتدل في خمائر الكبد (ALT<AST) وارتفاع البيلروبين (بشكل أساسي، المرتبط) والفوسفاتاز القلوية المترافق مع قلة الصفيحات وتطاول زمن البروثرومبين. الأسباب النوعية للتشمع تؤثر على شذوذات وظائف الكبد المشاهدة (أنظر الفصل 43).

## خزعة الكبد

الخزعة والدراسة النسيجية للنسيج الكبدي لها قيمة كبيرة في التشخيص التفريقي، تحديد المرحلة، واعتبارات المعالجة لأمراض البارانشيم الكبدي البؤري أو المنتشرة، (التشمع، التهاب الكبد، الصباغ الدموي، الأورام) أو للضخامة الكبدية. خزعة الكبد آمنة بشكل عام (الاختلاطات الشديدة <0.5%) ومع ذلك فهي مضاد استطباب عند المريض غير المتعاون، أو المرضى الذين يوجد لديهم اضطرابات تخثرية واضحة أو قلة صفيحات.

**آفـــــاق مرتقبـــــة في المســـــتقبل**

الأبحاث الجارية والتي يمكن أن تؤثر على استخدام الفحوص المخبرية في أمراض الكبد تتضمن:

- تطور مشعرات حيوية غير باضعة من أجل دراسة التليف الكبدي مما يقلل من الحاجة لإجراء خزعة الكبد
- التعرف على واستخدام المشعرات الوراثية لأغراض المسح من أجل أمراض الكبد الوراثية والأهبة لحدوث السمية الكبدية الناجمة عن الأدوية
- تطوير فحوص كمية لوظائف الكبد تعكس بدقة الأذية الفيزيولوجية ويعتمد عليها بشكل موثوق في التنبؤ بالمردود.

# الفصل 40 VII

# اليرقان

إن مصطلح اليرقان يصف التصبغ الأصفر للجلد، الصلبة، والأغشية المخاطية الناجم عن ارتفاع البيلروبين في الدم. اليرقان غالباً ما يكون العلامة الأولى للداء الكبدي، ولكنه ينجم أيضاً عن عدة اضطرابات دموية. القيم الطبيعية للبيلروبين في المصل تتراوح ما بين 0.3–1 ملغ/100 مل. اليرقان يصبح واضحاً سريرياً عند ارتفاع مستواه بالمصل إلى 2.5–3 ملغ/100 مل.

## استقلاب البيلروبين

تم توضيح استقلاب البيلروبين في الرسم التوضيحي الموجود في الشكل 40-1. 4 ملغ/كغ من البيلروبين يتم إنتاجها كل يوم بشكل تقريبي، 80٪ منها ينشأ من تحطم الخضاب (نزع مجموعة الهيم من كريات الدم الحمراء الشيخية)، 15٪ تنشأ من تحطم الخلايا الحمرائية الناضجة في نقي العظم (تكون الحمر غير الفعال) والباقي من الخمائر الحاوية على الهيم (الهيموبروتينات الكبدية مثل السيتوكروم P450 والسيتوكروم C). يتم شطر حلقة الهيم في الشبكة الهيولية للخلايا الشبكية البطانية لتشكيل البيليفيردين والذي بدوره يتأكسد بواسطة هيم أوكسيجناز إلى بيلروبين، وهو غير ذواب بالماء، ذواب بالدهن، رباعي البيرول. هذا البيلروبين الحر أو غير المرتبط يتحرر إلى المصل وهناك يرتبط بشدة مع الألبومين ويتم نقله إلى الكبد. ولأن البيلروبين الحر غير ذواب بالماء فإنه لا يمكن إفرازه بواسطة الكبب الكلوية أو عبر الصفراء، ولكنه يذوب في الأوساط الغنية بالدهن ويستطيع عبور الحواجز الوعائية الدماغية والمشيمة.

المراحل الثلاثة لاستقلاب البيلروبين في الكبد هي: (1) الالتقاط، (2) الربط، (3) الإفراغ إلى الصفراء. وبعد انفصال البيلروبين عن الألبومين في حيز ديس Disse، يتم أخذه إلى الكبد بواسطة عملية متواسطة بالحوامل ثم يتصل مع مخازن البروتين داخل الخلوية (ليغاندين). ثم بعد ذلك يتم ربطه مع الغلوكورونيد، وبكميات قليلة مع المونوغلوكورونيد بواسطة الخميرة يوريدين داي فوسفات (UDP) - غلوكورونيل ترانسفيراز. البيلروبين المرتبط، يكون ذواباً بالماء، ويتم إفرازه إلى الصفراء بواسطة النقل الفعال عبر الغشاء القنيوي بواسطة نواقل قنيوية عديدة النوعية. وفي حال تأذي الإفراز الصفراوي للبيلروبين المرتبط، فإنه سوف يقلس من الخلايا الكبدية إلى المصل، مما يؤدي لارتفاع مستواه بالمصل. لأن البيلروبين المرتبط ذواب بالماء وارتباطه ضعيف مع الألبومين مقارنة مع البيلروبين غير المرتبط، فإن البيلروبين المرتبط يرشح بسهولة من الكبب الكلوية ويظهر بالبول معطياً للبول اللون الغامق (البيلة الصفراوية). عندما يوجد البيلروبين في الصفراء فإنه يدخل إلى الأمعاء، وهناك يتحول بواسطة الجراثيم إلى رباعي بيرول عديم اللون يدعى يوروبيلينوجين والذي يفرز مع البراز. حوالي 20٪ من اليوريوبيلينوجين يعاد امتصاصه ويعود عبر الدوران المعوي الكبدي، مع نسبة يتم إفرازها مع البول.

## الفحوص المخبرية للبيلروبين

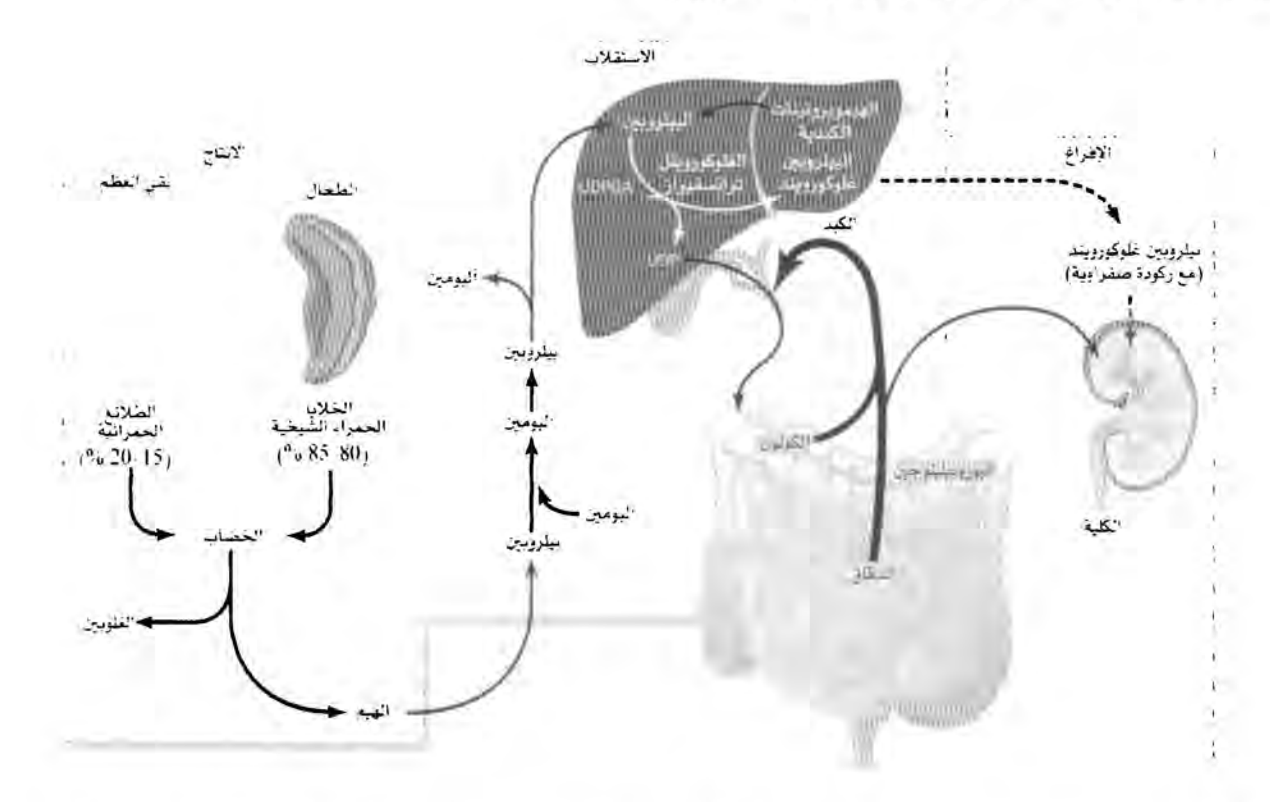
ارتكاس فان دين برغ هو أكثر الفحوص المستخدمة شيوعاً لتحري البيلروبين في السوائل الحيوية. في هذا الارتكاس، يرتبط البيلروبين مع داي أزوتيزيد سلفانيليك أسيد ليشكل بيرول ملون. بيلروبين المصل المباشر هو الجزء الذي يرتكس مع كاشف داي آزو في الوسط المائي خلال دقيقة واحدة، لذلك فهو يمثل البيلروبين المرتبط الذواب في الماء (جزء فان دين برغ المباشر) ويعبر عن البيلروبين المرتبط. البيلروبين الكلي في المصل يمثل كل البيلروبين والذي سيرتكس ليشكل البيرول الملون خلال 30 دقيقة في حال وجود الميثانول، وهو عامل مسرع. بيلروبين المصل غير المباشر يتم حسابه بواسطة طرح الجزء المباشر المقاس من قيم البيلروبين الكلي (جزء فان دين برغ غير المباشر). الطرق الأكثر نوعية لمعايرة البيلروبين مثل استشراب السوائل عالي الأداء، أظهرت أن تفاعل فان دين برغ غير دقيق، وأنه غالباً ما يزيد من قيمة البيلروبين المرتبط. مع ذلك، فإن هذا الاختبار (جزء فان دين برغ المباشر وغير المباشر) يعطي تقديراً مفيداً من الناحية السريرية للبيلروبين المرتبط وغير المرتبط بالترتيب.

## تصنيف اليرقان

أبسط طريقة لتصنيف اليرقان تقوم على تحديد هل هو ناجم عن فرط بيلروبين الدم غير المرتبط (غير المباشر) أو المرتبط (المباشر). متى ما تم تحديد نوع البيلروبين، فإنه يمكن وضع التشخيص النوعي عادة بواسطة المشاركة ما بين التقييم السريري والمخبري، والتصوير، وفي بعض الأحيان خزعة الكبد. الجدول 40-1 يلخص أشيع الأسباب المعروفة لارتفاع البيلروبين في الدم.

### فرط البيلروبين غير المرتبط في الدم

الآليات التي تساهم في حدوث فرط بيلروبين الدم غير المرتبط تتضمن الأمراض التي تؤدي إلى (1) فرط الإنتاج، (2) نقص أو تأذي الالتقاط الكبدي، (3) نقص ربط البيلروبين. هذه الاضطرابات نادراً ما تترافق مع اضطراب وظيفي صريح في الكبد.




**الشكل 40-1.** إنتاج، استقلاب، وإفراغ البيلروبين (راجع النص من أجل الوصف التفصيلي) UDP= يوريدين داي فوسفات. UDPGA= يوريدين داي فوسفات غلوكورونيك أسيد.

## فرط الإنتاج

اليرقان الناجم عن فرط إنتاج البيلروبين عادة ما يكون ناجماً عن انحلال الدم ويتصف بأنه يرقان معتدل. بيلروبين المصل نادراً ما يتجاوز 5 ملغ/100 مل في حال غياب أي مرض كبدي مرافق. تكون الحمر غير الفعال، والذي قد يزداد بشكل واضح في حالات فقر الدم ضخم الأرومات، قد يؤدي أيضاً إلى يرقان ضعيف.

## تأذي الالتقاط الكبدي

تأذي أو تناقص الالتقاط الكبدي نادراً ما يعتبر سبباً معزولاً لليرقان السريري، ولكنه قد يلعب دوراً في اليرقان الطفيف الذي يحدث بعد إعطاء بعض أنواع الأدوية، مثل الريفامبين (تتنافس مع التقاط البيلروبين)، وكذلك في متلازمة جيلبرت. تعتبر متلازمة جيلبرت اضطراب سليم، شائع، يصيب حوالي 7% من السكان، مع ميل واضح للحدوث عند الذكور. يتظاهر بشكل شائع خلال العقد الثاني من الحياة على شكل ارتفاع طفيف في قيم البيلروبين غير المرتبط في الدم، والذي يزداد حدة عند الصيام. ويلاحظ سريرياً كموجودة مخبرية تكشف بالصدفة. العيب الوراثي يشمل حدوث طفرة في المنطقة المحرضة في مورثة UDP- غلوكورونيل ترانسفيراز، والصورة السريرية تنجم عن زيادة الإنتاج و/أو نقص الالتقاط الكبدي للبيلروبين. يقترح التشخيص بقوة في حالات فرط البيلروبين غير المباشر بالدم مع خمائر كبدية طبيعية وغياب الانحلال الدموي الصريح. خزعة الكبد بشكل عام غير مستطبة.

## تأذي الربط

متلازمة كريغلر - نجار (مرض وراثي يؤدي لنقص أو غياب خميرة UDP- غلوكورونيل ترانسفيراز) تؤدي إلى تأذي ربط البيلروبين. الربط قد يتأذى أيضاً بواسطة العيوب المكتسبة الطفيفة لخميرة UDP -غلوكورونيل ترانسفيراز بسبب الأدوية مثل الكلورامفينيكول.

## اليرقان عند حديثي الولادة

هذا النوع من اليرقان يعتبر مثالاً كلاسيكياً عن مشاركة عدة آليات لإحداث فرط البيلروبين غير المرتبط بالدم. عند حديثي الولادة المصابين بهذا التناذر، يكون مسار استقلاب البيلروبين في الكبد غير مكتمل النضج. كما أن إنتاج البيلروبين يكون زائداً أيضاً. العيب الاستقلابي الأكبر هو في ربط البيلروبين، مما يؤدي إلى الموجودات الشائعة من فرط البيلروبين غير المرتبط في الدم بشكل طفيف إلى متوسط، ما بين اليوم الثاني إلى الخامس من الحياة. فرط البيلروبين غير المرتبط الشديد عند حديث الولادة عادة ما يكون ناجماً عن داء انحلالي بالدم بسبب عدم توافق الزمر الدموية مما يؤدي لزيادة واضحة في إنتاج البيلروبين بالإضافة إلى عيوب بالربط. هذا الارتفاع الشديد في البيلروبين غير المرتبط بالدم يترافق مع خطورة حدوث آذية عصبية *(اليرقان النووي)*.

**الجدول 40-1. تصنيف اليرقان.**

**فرط البيلروبين غير المرتبط بالدم**

- ***فرط الإنتاج***
- انحلال الدم (تكور الكريات، فقر الدم المنجلي، الانحلال عند حديث الولادة، الاضطرابات المناعية الذاتية).
- تكون الحمر غير الفعال (فقر الدم ضخم الأرومات).
- نقص الالتقاط الكبدي.
- متلازمة جيلبرت.
- الأدوية (الريفامبين، المواد الظليلة).
- اليرقان عند حديثي الولادة.
- ***نقص الربط***
- متلازمة جيلبرت.
- متلازمة كريغلر - نجار النمط I، II.
- اليرقان عند حديثي الولادة.
- مرض الخلايا الكبدية.
- التثبيط الدوائي (كلورامفينيكول).

**فرط البيلروبين المرتبط بالدم**

- ***تأذي الإفراغ الكبدي***
- الاضطرابات العائلية (متلازمة دوبين - جونسون، متلازمة روتر، الركودة الصفراوية المتكررة السليمة، الركودة الصفراوية أثناء الحمل).
- مرض الخلايا الكبدية.
- الركودة الصفراوية بفعل الأدوية.
- التشمع الصفراوي البدئي.
- التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.
- اعتلال الطرق الصفراوية المناعي الذاتي.
- متلازمة القناة الصفراوية المتلاشية.
- الخراجات.
- ما بعد الجراحة.
- ***الانسداد الصفراوي خارج الكبد (الميكانيكي)***
- الحصيات الصفراوية
- أورام رأس البنكرياس (السرطانة الغدية، الرتق المغاظيني للقناة).
- أورام القناة الصفراوية (سرطان الطرق الصفراوية، ورم كلاتسكين).
- سرطان المرارة.
- أورام مجل فاتر (الورم الغدي، السرطانة الغدية).
- أورام العفج (السرطانة الغدية، اللمفوما).
- تدمي الصفراء (الدم داخل الشجرة الصفراوية).
- التضيق الصفراوي (بعد استئصال المرارة، بعد زرع الكبد، التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي).
- الاضطرابات الخلقية (رتق الطرق الصفراوية).
- النقائل إلى سرة الكبد.
- اللمفوما البدئية في القناة الصفراوية.
- اعتلال الطرق الصفراوية في تناذر نقص المناعة المكتسبة.
- كيسة القناة الصفراوية.
- اعتلال الطرق الصفراوية الإنتاني (متفرع الخصية، الاسكاريس، المتورقة الكبدية).
- التهاب البنكرياس المزمن (تليف رأس البنكرياس).

## فرط البيلروبين المرتبط في الدم

فرط البيلروبين المرتبط في الدم يترافق بشكل عام مع تأذي تشكل أو إفراغ كل مكونات الصفراء، وتدعى هذه الحالة الركودة الصفراوية. الآليتين الأساسيتين لحدوث فرط البيلروبين المرتبط في الدم هما (1) خلل في إفراغ البيلروبين من الخلايا الكبدية إلى الصفراء (ركودة صفراوية داخل كبدية) أو (2) انسداد ميكانيكي لجريان الصفراء عبر الأقنية الصفراوية.

## تأذي الإفراغ الكبدي

### (الركودة الصفراوية داخل الكبد)

الركودة الصفراوية داخل الكبد يمكن أن تنجم عن طيف واسع من الحالات، وتتضمن تلك التي تؤذي النقل القنيوي (مثل الأدوية)، وتلك التي تسبب تحطم للقنيات الصفراوية الصغيرة داخل الكبد (التشمع الصفراوي البدئي).

التشمع الصفراوي البدئي هو داء كبدي مترقي، مزمن، يحدث بشكل بدئي عند النساء، ويتصف بحدوث تحطم وما يليه من اختفاء للأقنية الصفراوية الفصية الصغيرة. التناقص التدريجي في عدد الأقنية الصفراوية يؤدي إلى ركودة صفراوية مترقية، التهاب بابي، وتندب وبالتالي التشمع. الركودة الصفراوية بسبب الأدوية قد تنجم عن مجموعة واسعة من الأدوية مثل الفينوثيازين، مانعات الحمل الفموية، والميثيل تستستيرون. اليرقان ما بعد الجراحة يحدث بشكل وصفي بعد 1-10 أيام من الجراحة بمعدل حدوث 15% بعد عمليات القلب و1% بعد عمليات البطن الانتقائية. وتساهم عدة عوامل في حدوثه. في أمراض الخلية الكبدية تكون كل الخطوات الثلاثة لاستقلاب البيلروبين في الكبد متأذية. ويكون الإفراغ أكثرها تأذياً مما يؤدي إلى فرط البيلروبين المرتبط في الدم بشكل مسيطر. قد يكون اليرقان عميقاً في التهاب الكبد الحاد (انظر الفصل 41) بدون تأثيرات إنذارية معاكسة. وبالعكس، في أمراض الكبد المزمنة، استمرار اليرقان يعني عادة انكسار المعاوضة للوظيفة الكبدية وإنذار سيئ.

## الانسداد الصفراوي خارج الكبد

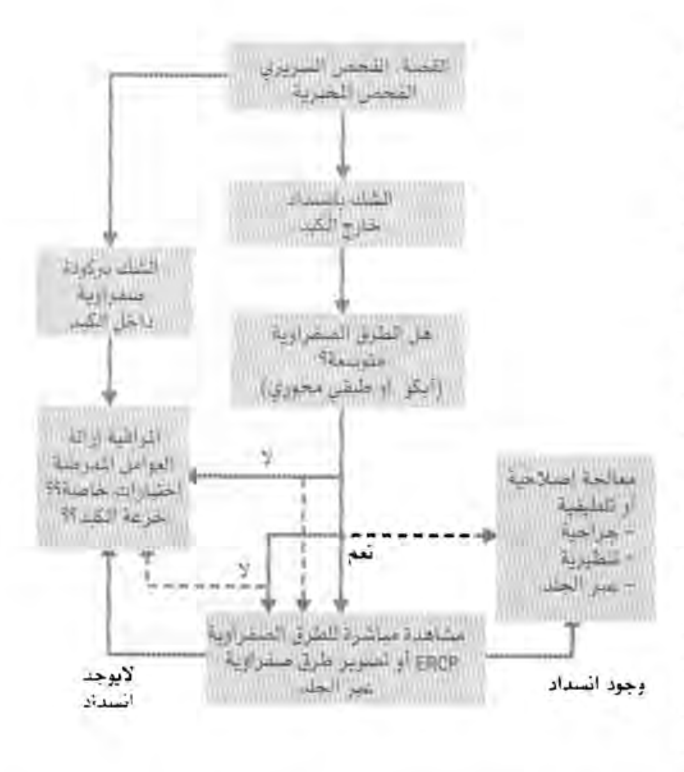
الانسداد الجزئي أو الكلي للأقنية الصفراوية خارج الكبد قد ينجم عن العديد من الأسباب التي تستطيع أن تسد الجهاز الصفراوي في أي مستوى من مصبها في العفج ومجل فاتر إلى الأقنية داخل الكبد. قائمة السببيات المحتملة طويلة وتتضمن انحشار حصاة صفراوية، سرطان رأس البنكرياس، أورام الأقنية الصفراوية، تضيقات القناة الصفراوية والتهاب البنكرياس المزمن مع انضغاط القناة الصفراوية (الجدول 40-1).

## المقاربة السريرية لليرقان

لأن التشخيص التفريقي لليرقان واسع، فإن معرفة سبب اليرقان تستدعي أخذ قصة جيدة، فحص سريري جيد، واستخدام عقلاني للتحاليل المخبرية والاستقصاءات الشعاعية. يتظاهر اليرقان على شكل اصفرار في الجلد والصلبة. من الحالات الأخرى التي قد تسبب اصفرار أو اغمقاق في الجلد نذكر ارتفاع الكاروتين بالمصل، داء أديسون، تناول الكيناكرين. ولكن في مثل هذه الحالات لا يحدث تغير في لون الصلبة والأغشية المخاطية. الخطوة البدئية الأكثر أهمية هي تحديد هل اليرقان ناجم عن ارتفاع البيلروبين المباشر أو غير المباشر. إذا كان اليرقان بشكل بدئي ناجم عن ارتفاع البيلروبين غير المباشر فإن الاستقصاءات عن وجود انحلال الدم تكون منطقية، التحدي

السريري يقع في القدرة على تحديد السبب هل هو انسداد صفراوي، تأذي الإفراغ الكبدي، أو أذية الخلية الكبدية (أنظر الفصل 39). بشكل وصفي، في اليرقان الركودي الصفراوي (انسداد صفراوي، أو تأذي الإفراغ الكبدي) يشاهد ارتفاع في قيم الفوسفاتاز القلوية بالمصل لأكثر من 3-4 أضعاف القيم الطبيعية مع ارتفاع في قيم البيلروبين المرتبط في المصل، بينما قيم الترانس أميناز المصلية تكون أقل ارتفاعاً، بحدود 5-10 أضعاف من القيم الطبيعية (أنظر الفصل 39). المرضى المصابين بركودة صفراوية طويلة الأمد يعانون أيضاً من الحكة وسوء امتصاص الدهون والفيتامينات الذوابة بالدهون (K,E,D,A). إن قصة وجود براز شاحب اللون أو ذو لون طيني (ناجم عن فشل الصفراء بالوصول للأمعاء) مع الحكة ترجح الانسداد الصفراوي داخل أو خارج الكبد أكثر من أذية الخلية الكبدية. الألم البطني المتكرر والغثيان (حصيات صفراوية) والألم الشرسوفي الذي ينتشر للظهر مع نقص الوزن وتوسع المرارة (سرطان رأس البنكرياس) كلها تقترح أسباب نوعية للانسداد الصفراوي. في الانسداد الصفراوي التام يكون ارتفاع البيلروبين المرتبط هو المسيطر وقد يصل إلى 30-40 ملغ/100 مل في حال غياب القصور الكلوي، الأذية الخلوية الكبدية، أو الإنتان ضمن الطرق الصفراوية، حيث أنها قد تحدث أثناء سير الانسداد الميكانيكي وقد تسبب ارتفاعاً إضافياً بقيم البيلروبين. كثرة الحمضات قد ترافق اليرقان الناجم عن الأدوية. قد يكون من المفيد إجراء استجواب مفصل عن قصة تناول أدوية متهمة بإحداث الركودة الصفراوية، وإجراء إختبارات مصلية إضافية (أضداد مضادات المتقدرات من أجل التشمع الصفراوي البدئي) بالإضافة إلى ERCP، أو التصوير بالرنين للطرق الصفراوية والبنكرياسية. لنفي التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. بشكل وصفي، في اليرقان الناجم عن أذية الخلية الكبدية (التهاب الكبد، التشمع، انظر الفصل 41، 43) فإن عيار الترانس أميناز المصلية يرتفع لأكثر من 10-15 ضعف، بينما يكون عيار الفوسفاتاز القلوية أقل من 2-3 أضعاف القيمة الطبيعية. الدلائل على وجود أذية بالخلايا الكبدية وخلل بالوظيفة توجد أيضاً وبشكل متكرر وتتضمن تطاول زمن البروثرومبين، نقص ألبومين الدم والملامح السريرية لاضطراب الوظيفة الكبدية (الاحمرار الراحي، العنكبوت الوعائي، التثدي، الحبن). قد يكون من المفيد أيضاً إجراء استجواب عن الأدوية التي يمكن أن تسبب أذية خلوية كبدية، الكحول عوامل الخطورة لحدوث التهاب الكبد، ووجود داء كبدي سابقاً، وفحوص مصلية إضافية لتحري التهاب الكبد (الفصل 41).

المقاربة التشخيصية لليرقان تم توضيحها في الشكل 40-2. في حال الشك بوجود انسداد خارج الكبد. يتم اللجوء لوسائل غير باضعة مثل الإيكو أو التصوير الطبقي المحوري لمعرفة هل يوجد توسع بالطرق الصفراوية أم لا. في حال مشاهدة طرق صفراوية متوسعة بواسطة الوسائل غير الباضعة فإن التصوير المباشر للطرق الصفراوية (ERCP أو مرنان) سوف يكون المقاربة التي يمكن الاعتماد عليها للتدبير والمعالجة لليرقان الركودي الصفراوي. في حال الشك السريري بوجود ركودة صفراوية داخل الكبد وتم نفي وجود انسداد خارج كبدي بالوسائل غير الباضعة و/أو تصوير الطرق الصفراوية المباشر، فإن الخزعة الكبدية تكون مستطبة ومفيدة بعض الأحيان لمعرفة سبب الركودة الصفراوية.




**الشكل 40-2.** مقاربة المريض المصاب بيرقان ركودي صفراوي. المخطط يظهر الخيارات التشخيصية المتوافرة.

### آمــــال مرتقبــــة في المســـتقبل

التطورات التي يمكن أن تحسن تشخيص ومعالجة اليرقان تتضمن

- تحسن طرق التصوير غير الباضعة للشجرة الصفراوية داخل وخارج الكبد (المرنان، الإيكو عبر التنظير)
- الإدراك الحديث للآليات الجزيئية وتنظيم إفراز الصفراء.
- الفهم الأفضل للعوامل الوراثية المؤهبة للركودة الصفراوية الناجمة عن الأدوية.

VII الفصل 41

# التهاب الكبد الحاد والمزمن

ان مصطلح التهاب الكبد Hepatitis يستخدم مع طيف واسع من الحالات السريرية المرضية التي تنجم عن الأذيات الفيروسية، السمية، الاستقلابية، الدوائية، المتواسطة مناعياً والتي تصيب الكبد. الخصائص المرضية الشائعة لالتهاب الكبد هي التنخر الخلوي الكبدي، والتي قد يكون بؤرياً أو منتشراً، مع ارتشاح الكبد بالخلايا الالتهابية، والتي تكون سائدة في المناطق البابية أو قد تمتد إلى بارانشيم الكبد.

*التهاب الكبد الحاد* يعني حالة تستمر لأقل من 6 أشهر. وتبلغ ذروتها إما بحدوث تراجع تام للأذية الكبدية مع عودة وظائف الكبد إلى القيم الطبيعية وكذلك البنية الكبدية، أو ترقي سريع للأذية الحادة باتجاه التنخر الواسع والنتائج المميتة. الفحص السريري عادة ما يكون طبيعياً ولكنه قد يكشف عن وجود كبد متضخم، ممض، مع لون يرقاني في الأغشية المخاطية. تعتبر الفحوص المخبرية التي تظهر ارتفاعاً في قيم الترانس أميناز المصلية نقطة العلام الأساسية لتشخيص أذية الخلايا الكبدية. ويصل الارتفاع إلى 20-100 ضعف للقيم الطبيعية. وبشكل مستقل عن سبب التهاب الكبد ومقدار الاضطراب الحيوي الكيماوي. فإن السير السريري يتراوح ما بين خلل وظيفي للخلايا الكبدية معتدل أو تحت سريري إلى شديد جداً مع دلائل على وجود تأذي في التخثر، يرقان صريح، واضطراب في الوظيفة العصبية.

*التهاب الكبد المزمن* يعني بقاء العملية الالتهابية في الكبد لأكثر من 6أشهر. وغالباً ما يصعب تفريقه عن التهاب الكبد الحاد اعتماداً على المعايير السريرية أو النسيجية فقط. المرضى يكونوا لا عرضيين بشكل وصفي. نسيجياً، تمتد الخلايا الالتهابية إلى ما وراء حدود المسارات البابية لتحيط بأعشاش معزولة من الخلايا الكبدية (التهاب الكبد ذو السطح الفاصل) ومناطق بابية و/أو مركزية من الفصيصات الكبدية متصلة بواسطة الالتهاب، التنخر، وانهيار البناء المعماري (التنخر الجسري) وهي تشاهد في الأشكال الشديدة من التهاب الكبد الحاد الذي يحد نفسه بنفسه وفي حالات التهاب الكبد المزمن طويل الأمد. التشخيص النسيجي القطعي بوجود التهاب كبد مزمن يستدعي عادة وجود دلائل على الترقي باتجاه التشمع، مثل الترسبات الليفية الصريحة وتأذي البناء المعماري للفصيصات الكبدية.

## التهاب الكبد الحاد

العوامل الشائعة التي يمكن أن تحدث أذية كبدية حادة تم تلخيصها في الجدول 41-1. الآليات التي تقوم بها هذه العوامل بإحداث أذية كبدية تتضمن النخر بسبب التأثير السمي المباشر (الأسيتامينوفين، ذيفان الفطور السامة Amanita phalloides) وأذية متواسطة بمناعة المريض. النخر الكبدي الواسع هو العملية المسيطرة في حالات التسمم بفطور Amanita. والسير السريري عادة ما يتم وصفه بأنه قصور كبدي خاطف (انظر الفصل 42) بدلاً من التهاب كبد حاد. إن مثل هذا السير أقل شيوعاً ولكنه معروف بشكل جيد من بين كل العوامل المسببة المذكورة في الجدول 41-1.

## التهاب الكبد الفيروسي الحاد

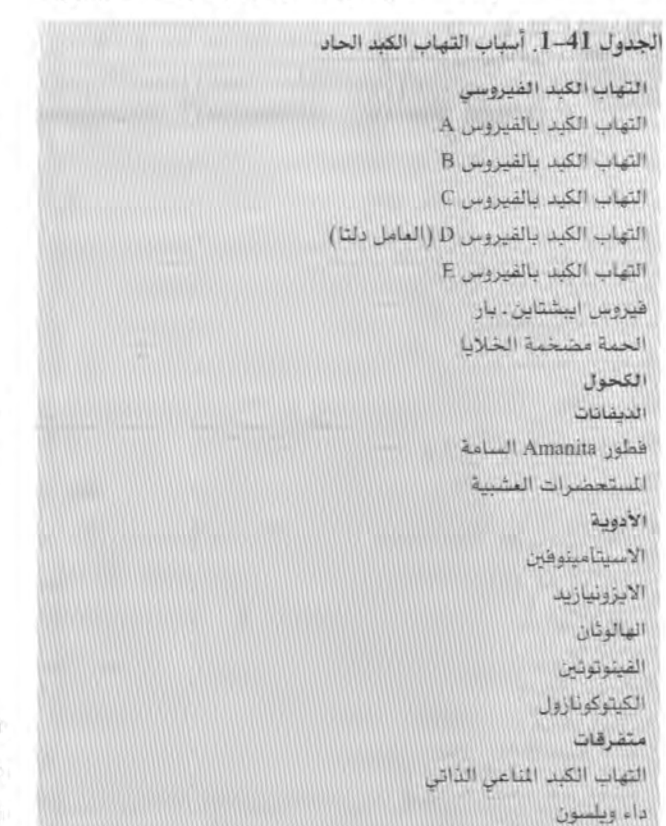
### المسببات

توجد 5 فيروسات موجهة للكبد تحدث التهاب الكبد الفيروسي الحاد (الجدول 42-2) وهي فيروس التهاب الكبد C, (HCV) D, (HDV) E, (HEV) A, (HAV) B, (HBV)، وجميعها تم معرفة خواصها على المستوى الجزيئي. كلها فيروسات RNA باستثناء فيروس التهاب الكبد B، والذي هو فيروس DNA له غلاف. الحمة مضخمة الخلايا وفيروس ابيشتيان - بار تحدث التهاب كبد حاد. HCV هو أكثر الفيروسات الكبدية انتشاراً في أنحاء العالم ولكنه سبب غير معتاد لالتهاب الكبد الحاد العرضي. وهو يشكل معظم الحالات التي كانت تشخص في الماضي على أنها التهاب كبد Non A-Non B. لقد تمت معرفة خصائص HBV بشكل جيد جداً. الجسيم الفيروسي الكامل لفيروس HBV (جسيم دان) يتكون من عدة مكونات والتي تؤدي إلى استجابة ضدية متباينة من قبل المضيف. (الشكل 41-1). من الناحية السريرية يوجد الغلاف السطحي (المستضد السطحي لالتهاب الكبد B [HBs Ag])، واللب core المكون من DNA الحلقية ثنائية الخيط جزئياً (HBV DNA) والتي تتصل مع DNA بوليميراز، وقفيصة النوية (مستضد اللب لالتهاب الكبد B [HBc Ag] والمستضد الباكر لالتهاب الكبد B [HBe Ag]) التي تحيط بالـ DNA والبوليميراز. HDV هو فيروس RNA غير تام يحتاج HBs Ag لينتقل من خلية إلى خلية. لذلك فهو يسبب التهاب الكبد فقط عند مرضى التهاب الكبد B الحاد (HDV - إنتان مرافق) أو المزمن (فوق الإنتان HDV). 7-10٪ من حالات التهاب الكبد الفيروسي لا تزال حتى الآن غير معروفة السبب.

### الانتقال

طرق الانتقال لفيروسات التهاب الكبد تم ذكرها في الجدول 42-1.

كل من HAV وHEV يتم إفراغها بالبراز قبل بدء ظهور الأعراض. وهي تنتقل بواسطة الطريق براز - فم (الشكل 41-2). لذلك فإنها في معظم الحالات تعتبر من الإنتانات المنتقلة عن طريق الأطعمة والماء الملوث. وهي المسؤولة عن جائحات التهاب الكبد الفيروسي. HEV لها علاقة بانتشار المرض في شرق آسيا، وسط أفريقيا، الشرق الأوسط، والمكسيك. ولها معدل عالي لإصابة البالغين الصغار في هذه المناطق الموبوءة ويمكن أن تؤدي إلى التهاب كبد خاطف، خاصة عند النساء الحوامل.



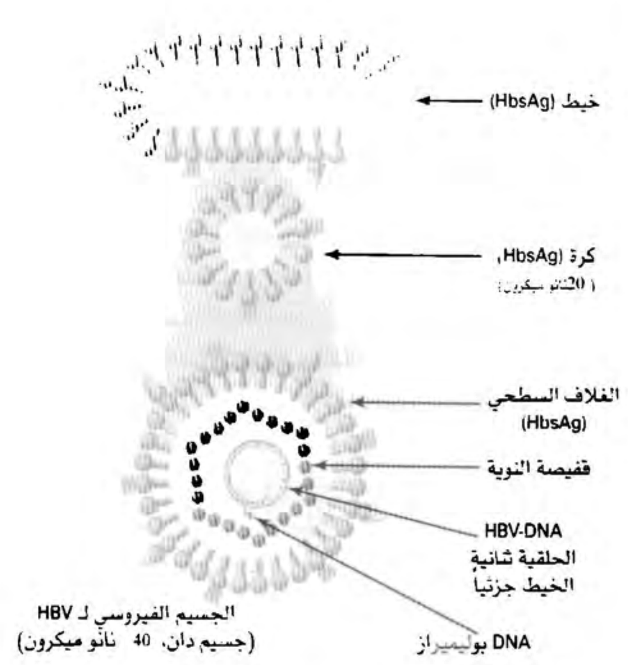
الجدول 41–1. أسباب التهاب الكبد الحاد

**التهاب الكبد الفيروسي**
التهاب الكبد بالفيروس A
التهاب الكبد بالفيروس B
التهاب الكبد بالفيروس C
التهاب الكبد بالفيروس D (العامل دلتا)
التهاب الكبد بالفيروس E
فيروس ايبشتاين ـ بار
الحمة مضخمة الخلايا

**الكحول**
الديفانات
فطور Amanita السامة
المستحضرات العشبية

**الأدوية**
الاسيتامينوفين
الايزونيازيد
الهالوثان
الفينوتوئين
الكيتوكونازول

**متفرقات**
التهاب الكبد المناعي الذاتي
داء ويلسون




**الشكل 41–1**. رسم توضيحي للجزئيات المتعلقة بـ HBV في المصل والمستضدات المرافقة (بين الأقواس). الخيوط والكرات تتكون من الجليكوبروتين السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBs Ag). ويبلغ قطرها 20 نانو ميكرون وتوجد بتركيز يبلغ 10.000 ضعف تركيز الجسيم الفيروسي الكامل (جسيم دان، 40 نانو ميكرون).

الجدول 41–2. صفات العوامل المسببة الشائعة لالتهاب الكبد الفيروسي الحاد.

| | التهاب الكبد A | التهاب الكبد B | التهاب الكبد C | التهاب الكبد D | التهاب الكبد E |
|---|---|---|---|---|---|
| العامل المسبب | فيروس RNA، 28 نانو ميكرون | فيروس DNA، 42 نانو ميكرون (يتكون من سطح ولب) | فيروس RNA، له غلاف، 30 نانو ميكرون | جسيم هجين مع غلاف HBs Ag، 36 نانو ميكرون | فيروس RNA، بدون غلاف، 30–32 نانو ميكرون |
| الانتقال | براز ـ فم: طعام أو مياه ملوثة | الحقن، تلقيح أو ما شابه ـ التماس المباشر | مشابه لـ HBV، ولكن انتقال جنسي أو عمودي ضعيف | مشابه لـ HBV | مشابه لـ HAV |
| فترة الحضانة | 2–6 أسبوع | 4 أسبوع -6 أشهر | 5–10 أسبوع | مشابه لـ HBV | 2–9 أسبوع |
| فترة الإخماج | 2–3 أسبوع في آخر الحضانة وبدء الطور السريري | أثناء إيجابية HBs Ag ( في بعض الأحيان فقط عند إيجابية (anti- HBc | خلال فترة إيجابية HCV RNA | خلال إيجابية HDV RNA or anti HDV | مشابه لـ HAV |
| التنخر الكبدي الشديد | نادر | غير شائع | نادر | نعم | نعم |
| حالة الحامل | لا | نعم | نعم | نعم | لا |
| التهاب الكبد المزمن | لا | نعم | نعم | نعم | لا |
| الوقاية | تعليمات صحية<br>الغلوبيولين المصلي المناعي<br>اللقاح | تعليمات صحية<br>الغلوبيولين المناعي للفيروس B<br>اللقاح | تعليمات صحية | تعليمات صحية<br>لقاح HBV | تعليمات صحية<br>التصحاح Sanitation |

HBV وHCV ينتقلان عن طريق الحقن. في الواقع HBV يوجد في سوائل الجسم ومفرزاته عند الشخص الحامل للفيروس. يحدث الانتقال بشكل شائع جداً عبر الدم ومشتقاته، الأبر الملوثة، والاتصال الجنسي. المجموعات ذوي الخطورة العالية للإصابة هم: الشركاء الجنسيين للأشخاص المصابين إصابات حادة أو مزمنة وخصوصاً الرجال الشاذين جنسياً، مدمني المخدرات عن طريق الحقن، أجنة الأمهات المصابات (انتقال عمودي)، والعاملين في القطاع الصحي. المرضى الذين لديهم تعرض زائد للدم أو مشتقاته و/أو لديهم تأذي مناعي (مثل مرضى التحال الدموي، مرضى ابيضاض الدم، الناعور، تثلث الصبغي 21) يعتبروا أيضاً من المؤهبين بشدة لـ HBV.

HCV كان السبب الأساسي لالتهاب الكبد التالي لنقل الدم قبل عام 1992. في الوقت الحاضر يعتبر أكثر الأسباب شيوعاً لالتهاب الكبد عند مدمني المخدرات الوريدية، وهو يشكل عدد كبير من حالات التهاب الكبد المكتسبة بالمجتمع. إن خطورة حدوث الانتقال الجنسي أو العمودي في HCV أقل بكثير مقارنة مع HBV.

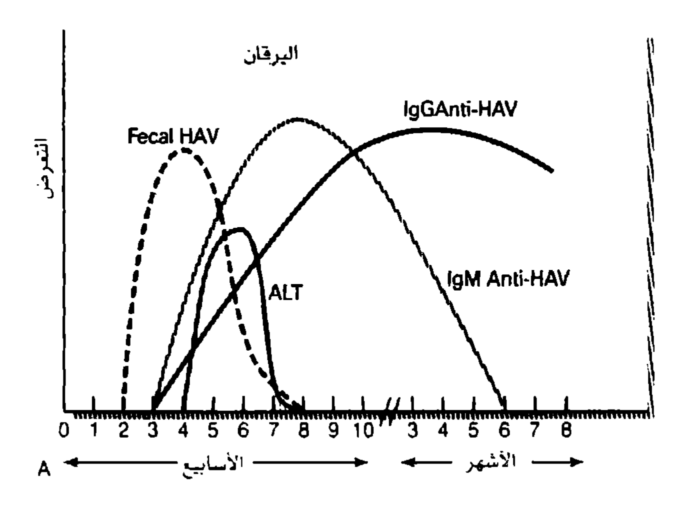
## التظاهرات السريرية والمخبرية

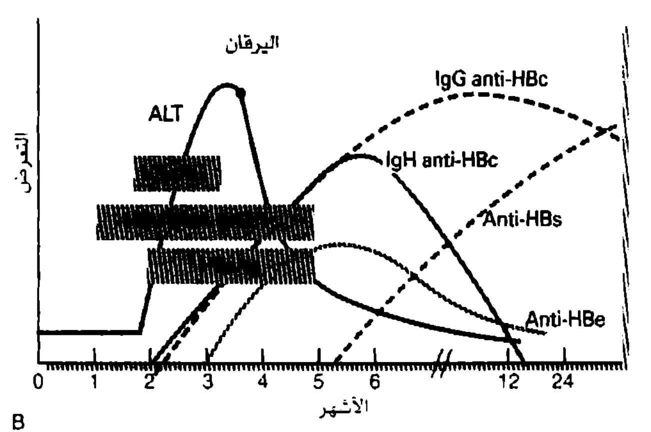
يبدأ التهاب الكبد الفيروسي الحاد بشكل وصفي بطور بادري يستمر لعدة أيام ويتصف هذا الطور بأعراض بنيوية وهضمية تتضمن التعب، الدعث، القهم، الغثيان، الإقياء، الألم العضلي، والصداع. قد يوجد أيضاً ارتفاع حرارة بسيط. الأعراض التي توجه نحو تشخيص الانفلونزا قد تكون هي المسيطرة. إن وجود التهاب المفاصل والشرى يقلد داء المصل، ويعزى لترسب المعقدات المناعية، وهو قد يشاهد عند 5-10٪ من حالات التهاب الكبد B وC. قد تشاهد تغيرات بحس التذوق والشم. سرعان ما يظهر اليرقان لاحقاً مع فرط بيلروبين الدم وبراز صلصالي شاحب اللون، وغالباً ما يترافق مع تحسن بإحساس المريض بأنه أصبح أفضل من الناحية الصحية. الكبد عادة ما يكون ممضاً ومتضخماً، كما قد تشاهد ضخامة طحالية عند خمس الحالات. لابد من الذكر أن نسبة كبيرة من كل حالات التهاب الكبد الفيروسي الحاد تكون لا عرضية، أو تكون عرضية بدون يرقان (التهاب الكبد اللايرقاني). في مثل هذه الحالات لا يلجأ المرضى غالباً لطلب المعونة الطبية.

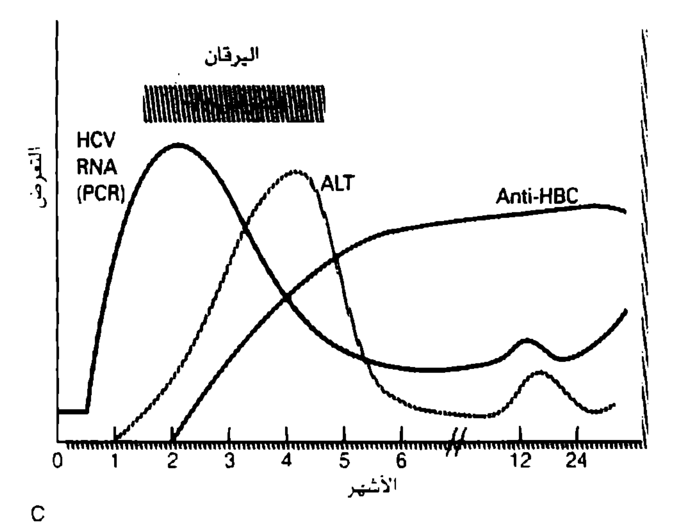
الأمينوترانسفيراز (آلانين أمينو ترانسفيراز، أسبارتات أمينوترانسفيراز) تتحرر من الخلايا الكبدية المتأذية، وترتفع قيمها بالمصل إلى أكثر من 20 ضعف القيم الطبيعية بل وحتى 100 ضعف. ارتفاع بيلروبين المصل (>2.5-3 ملغ/100 مل) يؤدي لظهور اليرقان وتدعى الحالة التهاب الكبد اليرقاني. إن القيم الأعلى من 20 ملغ/100 مل غير شائعة وتتماشى تقريباً مع شدة المرض. ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في المصل يكون محدوداً عادة ولا يتجاوز 3 أضعاف القيم الطبيعية. التعداد العام لكريات الدم يظهر عموماً وجود قلة البيض مع خلايا لمفاوية غير نموذجية، قد يوجد أيضاً فقر دم ونقص صفيحات. الطور اليرقاني لالتهاب الكبد الفيروسي الحاد قد يستمر عدة أيام إلى عدة أسابيع، يليه تراجع تدريجي للأعراض والقيم المخبرية.

## التشخيص المصلي

القدرة على تحري وجود الحموض النووية الفيروسية في التهاب الكبد C، B والأضداد لمكونات HAV، HBV، HCV، HDV، دعمت التقدم




**الشكل 41-2.** تتالي الموجودات السريرية والمخبرية في (A) مريض مصاب بإنتان بفيروس التهاب الكبد A (HAV)، (B) مريض مصاب بإنتان بفيروس التهاب الكبد B (HBV)، (C) مريض مصاب بإنتان بفيروس الكبد C (HCV). ALT= الانين ترانسأميناز، HBc= لب فيروس التهاب الكبد B، HBc= التهاب الكبد B الباكر، Hbe Ag= المستضد لالتهاب الكبد B الباكر، HBs= سطح فيروس التهاب الكبد B، HBs Ag= المستضد السطحي لالتهاب الكبد B، IgG= الغلوبيولين المناعي G، PCR= تفاعل سلسلة البوليمراز.

الجدول 41-3. الواسمات المصلية لالتهابات الكبد الفيروسية

| العامل | الواسمة | التعريف | الدلالة |
|---|---|---|---|
| الفيروس A | Anti HAV | أضداد HAV | |
| | النوع IgM | | . إنتان حالي أو حديث العهد أو طور النقاهة . |
| | النوع IgG | | . إنتان حالي أو قديم، مناعة مكتسبة. |
| الفيروس B | HBs Ag | المستضد السطحي لـ HBV. | . إيجابي في معظم حالات الإنتان الحاد أو المزمنة. |
| | HBe Ag | المستضد e، وهو جزء من مكونات لب HBV | . إيجابية عابرة في التهاب الكبد B الحاد.<br>. قد يبقى في الإنتان النزمن.<br>. تعبر عن وجود تنسخ فيروسي، كامل جسيم دان في المصل. وإخماجية عالية. |
| | HBV DNA | | . المستوى المصلي يعكس درجة التنسخ الفيروسي، ينبئ بالاستجابة للمعالجة. |
| | Anti- HBe | أضداد للمستضد e | . إيجابي عابر في طور النقاهة.<br>. يوجد بشكل مستمر في بعض الحالات المزمنة.<br>. عادة ما يعبر عن قدرة إخماجية ضعيفة. |
| | Anti- HBc (IgM أو IgG) | أضداد للمستضد اللبي لـ HBV | . إيجابي في كل الحالات الحادة والمزمنة.<br>. واسمة يعتمد عليها للإنتان، IgM الحالية أو السابقة لـ anti HBc تعبر عن التنسخ الفيروسي الفعال والإنتان الحاد.<br>. غير واقية. |
| | Anti- HBs | أضداد للمستضد السطحي HBV | . إيجابي في المراحل الأخيرة للنقاهة في معظم الحالات الحادة.<br>. مناعة مكتسبة. |
| الفيروس C | Anti-HCV | أضداد لمجموعة من ببتيدات HCV المأشوب | . إيجابي لمدة 12 أسبوع تقريباً بعد التعرض، غير واقي. |
| | HCV-RNA | | . يبقى في حالات الإنتان الحاد، المزمن، والقديم.<br>. يعبر عن إنتان موجود، المستوى مرتبط بشكل عكسي مع الاستجابة للمعالجة. |
| الفيروس D | Anti- HDV (IgM أو IgG) | أضداد لمستضد HDV | . الإنتان الحاد أو المزمن، يشاهد مع إيجابية HBs Ag، غير واقي. |
| | Anti- HEV (IgM أو IgG) | أضداد لمستضد HEV | . الإنتان الحاد أو المزمن. |

في وبائيات التهاب الكبد الفيروسي. هذه الواسمات الفيروسية تستخدم لتشخيص التهاب الكبد الفيروسي الحاد (الشكل 41-1 والجدول 41-3). التشخيص السببي له أهمية كبيرة في وضع الخطط الوقائية ومبادئ الصحة العامة للأشخاص الذين على تماس وثيق مع المرضى المصابين. وفي وضع الإنذار. إن كلاً من فيروس ابيشتيان . بار والحمةالمضخمة للخلايا يمكن أن يشخصا أيضاً بوجود أضداد نوعية من الغلوبيولينات المناعية (Ig) من النوع M. في حالات التهاب الكبد B الحاد، يوجد في المصل HBs Ag وHBe Ag. وكلاهما يزول من المصل عادة خلال 3 أشهر. ولكن HbsAg قد تبقى عند بعض المرضى ذوي الحالات غير المختلطة لمدة تتراوح ما بين 6 أشهر إلى سنة. بعد اختفاء HBs Ag يليه بعد مرور فترة زمنية (النافذة) متفاوتة ظهور الأضداد Anti HBs والتي تعني اكتساب مناعة طويلة الأمد. أضداد HBe. وأضداد HBc تظهر في الطور الحاد من المرض. ولكنهما لا يعطيان مناعة واقية. من غير الشائع، خلال فترة النافذة المصلية. أن تكون أضداد HBc الدليل الوحيد على الإنتان بالتهاب الكبد B. وأضداد HBc من نوع IgM هي واسمة للتنسخ الفيروسي الحاد. وتقترح وجود إنتان حديث العهد. الإنتان HDV يتراكب مع الإنتان HBV وقد يمكن كشفه بواسطة تحري الأضداد النوعية له. التهاب الكبد C الحاد يمكن تحريه باستخدام تفاعل سلسلة البوليمراز الحساس من أجل كشف HCV RNA خلال أسبوعين من التعرض. الأضداد المصلية لـ HCV تظهر خلال 12 أسبوع من التعرض أو خلال 4-5 أسابيع من اكتشاف الشذوذات الكيماحيوية. عند ظهور الأعراض 30٪ من المرضى سوف لن يشخصوا إذا تم تقييمهم بالمعايرة المناعية (EIA) لخمائر المصل فقط. توجد أنواع من EIA متوافرة تجاريا لكشف الأضداد IgG، IgM الخاصة بالتهاب الكبد E ولكنها تفتقد بشكل عام للنوعية والحساسية.

## الاختلاطات

**التهاب الكبد الركودي الصفراوي**. عند بعض المرضى. وبشكل أكثر شيوعاً خلال الإنتان بـ HAV. يحدث يرقان ركودي صفراوي لفترة قصيرة تحدد نفسها بنفسها. ويتصف هذا اليرقان بارتفاع قيم البيلروبين المرتبط بالمصل. ارتفاع الفوسفاتاز القلوية. والحكة قد تستدعي الحالة إجراء استقصاءات لتفريقها عن حالات الانسداد الميكانيكي للشجرة الصفراوية (أنظر الفصل 45).

**التهاب الكبد الخاطف (الصاعق)**. النخر الكبدي الشديد يحدث عند أقل من 1٪ من مرضى التهاب الكبد الفيروسي الحاد ويؤدي إلى

التخرب الشديد وغالباً ما تكون الحالة مميتة وتدعى القصور الكبدي الخاطف وهذا تم مناقشته بالتفصيل في الفصل 42.

**التهاب الكبد المزمن.** التهاب الكبد A لا يترقى نحو الداء الكبدي المزمن رغم أنه في بعض الأحيان له سير ناكس. إن استمرار ارتفاع قيم الترانس أميناز المصلية بعد 6 اشهر عند مريض التهاب الكبد B وC يقترح تحول الحالة إلى التهاب الكبد المزمن. رغم أن التهاب الكبد الحاد الذي يشفى ببطء قد يؤدي في بعض الأحيان إلى فحوص غير طبيعية لوظائف الكبد تمتد حتى 12 شهر من حدوث شفاء حقيقي وتام في النهاية. سيتم مناقشة التهاب الكبد المزمن بالتفصيل في مراحل لاحقة من هذا الفصل. التهاب الكبد B بدون وجود أي دلائل على الأذية الكبدية قد يستمر، مؤدياً إلى حالة الحامل السليم أو اللاعرضي لفيروس التهاب الكبد B. في آسيا وأفريقيا العديد من هؤلاء الحملة السليمين يبدو أنهم قد اكتسبوا هذا الفيروس خلال مرحلة الطفولة من خلال الأم المصابة بالإنتان.

**الاختلاطات النادرة.** التهابات الكبد الفيروسية الحادة قد يتبعها حدوث فقر دم لا مصنع، والذي يصيب الذكور على الأغلب ومعدل الوفيات يصل إلى 80% وأكثر. لقد ذكر أيضاً حدوث التهاب بنكرياس، التهاب عضلة قلبية، التهاب تامور، انصباب جنب، واختلاطات عصبية مثل متلازمة غيلان باريه، التهاب سحايا لا إنتاني، والتهاب الدماغ. وجود الغلوبيولينات القرية بالمصل والتهاب الكبب والكلية يترافق مع التهاب الكبد C, B، بينما يترافق التهاب الشرايين العديد العقد مع التهاب الكبد B.

## التدبير

معالجة التهاب الكبد الفيروسي الحاد هي معالجة داعمة، وتتضمن الراحة، المحافظة على الإماهة، والحمية المناسبة والكافية. عند مرضى التهاب الكبد C، الخطط العلاجية المعتمدة على α- انترفيرون قد تقلل من خطورة حدوث الإزمان. معظم المرضى يفضلون الحمية قليلة الدهون، عالية الكربوهيدرات. يجب التوقف عن تعاطي الكحول. المعالجة بالفيتامينات لم تثبت جدواها. رغم أنه يستطب إعطاء فيتامين K في حالات الركودة الصفراوية طويلة الأمد. الغثيان يمكن معالجته بجرعات بسيطة من الميتوكلوبراميد والهيدروكسي زين. يستطب القبول بالمشفى للمرضى المصابين بغثيان وإقياء شديد. أو هؤلاء الذين تظهر لديهم دلائل على وجود تدهور في وظائف الكبد، مثل الاعتلال الدماغي الكبدي أو تطاول زمن البروثرومبين. بشكل عام، يمكن اعتبار التهاب الكبد A غير مُعدي بعد 2-3 أسابيع. بينما التهاب الكبد B يكون معدياً للشريك الجنسي خلال سير المرض، رغم أن الخطورة تكون منخفضة في حال زوال HBs Ag من المصل.

## الوقاية

كلا من براز ودم المريض بالتهاب الكبد A يحتوي على الفيروس خلال الطور البادري وبداية الطور اليرقاني من المرض (الشكل 41-2). الحيوانات الصدفية تقوم بتركيز الفيروس من مياه المجاري الملوثة وبالتالي قد تلعب دور الناقل لهذا الداء. التعليمات الصحية العامة يجب أن تشمل الغسيل الجيد للأيدي مع العناية الحذرة. التخلص من المفرزات والتعقيم الجيد للألبسة والأدوات الشخصية الملوثة. الأشخاص الذين على تماس وثيق مع المرضى المصابين بالتهاب الكبد A يجب أن يعطوا الغلوبيولين المناعي المصلي المضاد لـ HAV بأسرع وقت ممكن بعد التعرض. التلقيح لالتهاب الكبد A مناسب للأطفال والمسافرين إلى المناطق الموبوءة، مرضى نقص المناعة أو الداء الكبدي المزمن، وذوي الأعمال أو السلوك عالي الخطورة.

التهاب الكبد B نادراً ما ينتقل عبر سوائل الجسم عدا الدم. مع ذلك فهو شديد العدوى ولابد من تطبيق معايير صارمة عند التعامل مع المرضى. الجهود المبذولة للوقاية من التهاب الكبد B تقوم على استخدام الغلوبيولينات المناعية الغنية بأضداد HBs (HBIG) ولقاح التهاب الكبد B المأشوب. الوقاية بعد التعرض (مثل وخزة إبرة، تلوث العين، اتصال جنسي مع مريض مصاب بالتهاب الكبد B حاد. الأطفال المولودون لأم مصابة بإنتان حاد أو مزمن) تتم عن طريق إعطاء (HBIG) خلال مدة 7 أيام مع إعطاء لقاح التهاب الكبد B. لقاح الكبد B الوقائي موصى به حالياً للأشخاص ذوي الخطورة العالية (مثل العاملين في القطاع الصحي، مرضى التحال الدموي المزمن، مرض الداء الكبدي المتقدم، الناعور، الموظفين والنزلاء في دور الرعاية، الرجال الشاذين جنسياً والنشيطين جنسياً) كما أنه يعطى للأطفال بشكل عام في مختلف أنحاء العالم ضمن خطة التلقيح الإلزامية.

لا توجد أي استراتيجيات وقائية مقبولة متوافرة حالياً تجاه HCV. الغلوبولينات المناعية المصلية غير مفيدة للوقاية بعد التعرض. إن التحسن الحاصل في طرق المسح لمشتقات الدم الواسعة الانتشار للبحث عن أضداد HCV أدى وبشكل واضح للإقلال من معدل حدوث التهاب الكبد C التالي لنقل الدم أو مشتقاته.

## الكبد الشحمي الكحولي والتهاب الكبد

تعاطي الكحول يعد من الأسباب العظمى لحدوث أمراض الكبد في العالم الغربي. توجد ثلاثة آفات رئيسية مرضية تنجم عن تعاطي الكحول وهي: (1) الكبد الشحمي. (2) التهاب الكبد الكحولي. (3) التشمع. هذه الآفات قد لا توجد بشكل مستقل، وقد تشاهد الآفات الثلاثة عند نفس المريض. الآفتين الأوليتين تعتبران قابلتان للتراجع وفي بعض الأحيان قد تلتبس سريرياً مع التهاب الكبد الفيروسي، أو أمراض المرارة أو الطرق الصفراوية. التشمع الكحولي سيتم مناقشته في الفصل 43.

### آلية الأذية

إن آلية الأذية الكبدية الناجمة عن الكحول معقدة. الكحول الايثيلي ومستقلباته، الأسيت الدهايد ونيكوتيناميد آدينين داي نيوكليوتيد فوسفات لهم سمية كبدية مباشرة، ويحدثون عدداً من الاختلالات الاستقلابية. تحريض السيتوكروم P-450 (CYP2 E1) ومسارات السيتوكين. وبشكل خاص العامل المنخر الورمي - ألفا (TNF-α)، تعتبر أيضاً هامة في بدء واستمرارية الأذية الكبدية وتحدث آفات التهاب الكبد الكحولي.

التأثيرات السمية الكبدية للكحول تختلف بشكل واضح حسب الأشخاص. مع ذلك، تناول الرجل لـ 40-80 غم من الكحول الايثيلي يومياً (علبة بيرة واحدة أو كأس ويسكي ممزوج = 10غم من الكحول الايثيلي) لمدة 10-15 سنة، تحمل خطورة واضحة لحدوث الداء الكبدي الكحولي، بينما النساء يبدو أن لهن عتبة أقل للإصابة. سوء التغذية ووجود الأشكال الأخرى من أمراض الكبد المزمنة قد تزيد من التأثيرات السمية للكحول على الكبد، كما أن العوامل الوراثية قد تساهم بزيادة الأهبة للأذية عند الأشخاص.

### الملامح السريرية والخصائص المرضية

الكبد الشحمي الكحولي قد يكشف بالصدفة على شكل ضخامة كبدية ممضة. بعض المرضى يراجعون الطبيب بسبب الألم في المراق الأيمن. اليرقان نادر. الأمينوترانس أميناز المصلية تكون مرتفعة بشكل طفيف. (أقل من 5 أضعاف القيم الطبيعية). خزعة الكبد تظهر وجود شحم منتشر أو في مركز الفصيصات يحتل معظم الخلايا الكبدية.

التهاب الكبد الكحولي. هو آفة شديدة ذات إنذار سيئ وتتصف بوجود الثلاثية النسيجية التالية. (1) أجسام مالوري (التكدس الحمضي للكيراتين الخلوي داخل الخلايا) وهي تشاهد عادة بالقرب من أو حول نوى الخلايا الكبدية. (2) الارتشاح بالكريات البيضاء متعددة الأشكال النووية. (3) شبكة من الأنسجة الضامة ما بين الفصيصات تحيط بالخلايا الكبدية والأوردة المركزية (التليف ما حول الخلايا، ما حول الوريدات، وما حول الجيوب). المرضى الذين توجد لديهم هذه الآفات النسيجية قد يكونوا لا عرضيين أو مريضين بشدة مع قصور كبدي. من الأعراض الشائعة الغثيان، الإقياء، القهم، نقص الوزن والألم البطني. الضخامة الكبدية موجودة عند 80٪ من مرضى التهاب الكبد الكحولي، وغالباً ما توجد ضخامة طحالية. الحمى شائعة، ولكن يجب دوماً نفي وجود خمج جرثومي، لأن مرضى التهاب الكبد الكحولي مؤهبين لحدوث ذات الرئة وأخماج الجهاز البولي إضافة لخمج جوف البريتوان في حال وجود الحبن. اليرقان موجود عادة وقد يكون واضحاً. مع ملامح ركودية صفراوية تستدعي تفريق هذه الحالة عن أمراض الطرق الصفراوية. (انظر الفصل 40). العلامات الجلدية لأمراض الكبد المزمنة قد تكون موجودة. وتشمل الأورام الوعائية العنكبوتية، الاحمرار الراحي، والتثدي. وقد يشاهد ضخامة نكفية، ضمور خصية ونقص في أشعار الجسم (أنظر الفصل 43) قد يوجد الحبن والاعتلال الدماغي مما يشير إلى مرض كبدي شديد. قد يشاهد ارتفاع واضح في كريات الدم البيضاء، بينما يوجد ارتفاع طفيف في قيم الأمينوترانسفيراز المصلية (يتراوح ما بين 200-400 وحدة/لتر) وهذا يعتبر خاصية تفريقية هامة عن الأنواع الأخرى لالتهاب الكبد. النسبة ما بين اسبارتات أمينوترانسفيراز والانين أمينوترانسفيراز دائماً وبشكل تقريبي تصل إلى 1:2 على عكس ما يشاهد في التهاب الكبد الفيروسي حيث ترتفع هاتان الخميرتان بشكل متوازي. قد يوجد أيضاً تطاول في زمن البروثرومبين، نقص ألبومين المصل، وفرط غلوبيولينات الدم.

### التشخيص

قصة تناول مفرط للكحول منذ فترة طويلة غالباً ما يكون من الصعب الحصول عليها من المريض المصاب بمرض الكبد الكحولي. مع ذلك، فإن الخصائص السريرية، والكيماحيوية لالتهاب الكبد الكحولي تكون كافية غالباً لوضع التشخيص. العديد من المرضى الذين يشك أو وجد لديهم قصة تناول مفرط للكحول قد يكون لديهم أسباب أخرى لمرضهم الكبدي (مثلاً التهاب كبد فيروسي مزمن) لذلك، في حال الشك بالأسباب الأخرى لأمراض الكبد، وكان تناول المريض للكحول غير مؤكد فإننا قد نحتاج لإجراء الفحوص المصلية المناسبة والخزعة الكبدية لوضع التشخيص.

### الاختلاطات والإنذار

الكبد الشحمي الكحولي يتراجع بشكل تام بعد التوقف عن شرب الكحول. التهاب الكبد الكحولي يمكن أن يتراجع أيضاً، ولكن الأكثر شيوعاً هو الترقي إما نحو التشمع، والذي قد يكون موجوداً، بالفعل عند التشخيص البدئي، أو نحو القصور الكبدي والموت. حدوث اعتلال الدماغ، الحبن، تدهور الوظيفة الكلوية (*التناذر الكبدي الكلوي*) والنزف الهضمي من الدوالي غالباً ما يعقد أو يصعب من التهاب الكبد الكحولي.

### المعالجة

معالجة التهاب الكبد الكحولي الحاد تتضمن عدة معالجات داعمة. يوصى بالحمية عالية السعرات مع الفيتامينات (خاصة الثيامين) وقد تتطلب حالة المريض وضع أنبوب أنفي معدي في حال وجود قهم شديد. الحمية يجب أن تحتوي على البروتين. ولا يحذف من الحمية إلا في حالات اعتلال الدماغ (الفصل 43) يجب نفي الخمج. المعالجة بالستيروئيدات القشرية قد تكون مفيدة عند بعض المرضى المختارين والمصابين بداء شديد. خاصة أولئك المصابون باعتلال الدماغ. في الوقت الحاضر وجد أن البنتوكسي فيللين (ضاد لـ TNF-α) له أيضاً فوائد في علاج المرض الشديد.

## التهاب الكبد الناجم عن الأدوية والسموم

قد ينجم طيف واسع من أمراض الكبد عن العديد من الأدوية العلاجية أو السموم (الجدول 41-4). الآلية الفيزيولوجية المرضية التي تحدث هذه الأذية الكبدية معقدة. في أحد نهايتي هذا الطيف يوجد التأثير المتوقع، المعتمد على الجرعة، السمي المباشر على الخلايا الكبدية والذي يؤدي إلى نخر صريح للخلايا الكبدية في مراكز الفصيصات. ومثال عن ذلك السمية بالأسيتامينوفن، والسمية برباعي كلور الكربون. الارتكاسات الأخرى تكون بشكل عام غير متوقعة وتحدث عادة لأسباب غير معروفة عند الأشخاص المؤهبين (الارتكاس التحسسي الذاتي للدواء). في بعض الحالات بعض الاختلافات الوراثية المنشأ في مسار الاستقلاب الكبدي للدواء قد تؤدي لظهور مستقلبات ذات تأثير سمي كبير على الكبد. الأمثلة الكلاسيكية تتضمن الارتكاسات الشبيهة بالتهاب الكبد الفيروسي (الهالوثان والإيزو نيازيد)، التهاب الكبد الركودي الصفراوي (كلور برومازين)، التهاب الكبد الحبيبومي (الألوبيورينول) التهاب الكبد المزمن (ميثيل دوبا)، والركودة الصفراوية الصرفة بدون التهاب أو تنخر خلايا كبدية (الاستروجين والاندروجين). الأذية الكبدية المتواسطة مناعياً قد تساهم في بعض الحالات، خاصة عندما يعمل الدواء أو مستقلباته كناشبة hapten على سطح الخلايا الكبدية. بعض المجموعات الدوائية الهامة التي تسبب التهاب الكبد سيتم مناقشتها فيما يلي.

### المسكنات

يتم استقلاب الاسيتامينوفين بواسطة السيتوكروم P-450 الكبدي إلى مستقلبات ذات قدرة سمية والتي بالتالي تصبح غير ضارة بعد ارتباطها مع الغلوتاتيون. عند أخذ جرعات عالية (<10-15 غم) فإن كمية المستقلبات الزائدة تستهلك كل الغلوتاتيون المتوافر ومن ثم ما تبقى منها يحدث النخر. الجرعات العالية من الاسيتامينوفين، تؤخذ بشكل شائع في محاولات الانتحار. ويؤدي ذلك للغثيان والإقياء خلال ساعات قليلة. ثم تختفي هذه الأعراض ويليها خلال 24-48 ساعة ظهور العلامات السريرية والمخبرية على حدوث التنخر للخلاياالكبدية (ارتفاع قيم الأمينوترانسفيراز المصلية) وخلل الوظيفة الكبدية

**الجدول 41-4. تصنيف أمراض الكبد الناجمة عن الأدوية**

| الفئة | أمثلة |
|---|---|
| . سمية كبدية متوقعة مع تنخر بؤري | الأسيتامينوفين<br>رباعي كلور الكربون |
| . التهاب كبد غير نوعي | الأسبرين<br>أوكساسيللين<br>الأعشاب (الجعدة Germander) |
| . الارتكاسات المشابهة لالتهاب الكبد الفيروسي | الهالوثان<br>الايزونيازيد<br>الفينوتوئين |
| . الركودة الصفراوية | الاستروجينات<br>الاريثرومايسين<br>الأموكسيسيللين/كلافولانيك أسيد |
| . غير الالتهابي | 17-α الستيروئيدات البديلة |
| . الالتهابي | كلوربرومازين<br>العوامل المضادة للدرق |
| . الكبد الشحمي | |
| كبير القطيرات | الايثانول<br>الستيروئيدات القشرية |
| صغير القطيرات | الأميودارون<br>الألوبيورينول |
| . التهاب الكبد المزمن | ميثيل دوبا<br>نيتروفورانتوئين |
| . الأورام | الاستروجينات<br>كلور الفينيل |
| . آفات وعائية | 6- ثيوغوانين<br>ستيروئيدات |
| . التليف | الأعشاب (المنا، سنفيتون)<br>ميثوتريكسات |
| . الحبيبومات | الوبيورينول<br>سلفوناميدات |

(تطاول زمن البروثرومبين، والاعتلال الدماغي الكبدي). موجودات مشابهة قد تحدث مع الجرعات العلاجية للاسيتامينوفين عند مرضى الكحولية المزمنة. التنخر الكبدي الواسع قد يؤدي إلى قصور كبدي خاطف والوفاة. يمكن توقع شدة الأذية الكبدية اعتماداً على عيار الاسيتامينوفين في الدم خلال 4-12 ساعة من إعطاءه. المعالجة بـ N. استيل سيستين عن طريق الفم (بجرعة بدئية 140 ملغ/كغ يليها 70 ملغ/كغ 17X جرعة) يعتقد أنها تحرض الاصطناع الكبدي للغلوتاثيون. وهي قد تكون منقذة للحياة.

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) تعتبر من الأسباب الهامة للأذيات الكبدية الناجمة عن الأدوية. الساليسيلات تحدث أذية خلوية كبدية معتمدة على الجرعة، والتي تكون عادة معتدلة سريرياً وقابلة للتراجع. الديكلوفيناك (فولتارين) هو أكثر الأدوية التي يتم وصفها من هذه الزمرة، وجد أنه له علاقة مع الارتفاع اللاعرضي للأمينو ترانسفيراز، التهاب الكبد الحاد، والقصور الكبدي الخاطف. يعتبر السولينداك أكثر هذه الأدوية احتمالاً لإحداث الأذية الكبدية. ويسبب طيفاً من الأذيات يتراوح من أذية خلوية كبدية إلى ركودة صفراوية صرفة مختلطة مع الأذية الكبدية. أما الأدوية الحديثة من NSAIDs الانتقائية للسيكلوجيناز - 2 فلم يتم التأكد حتى الآن من أنها ذات سمية قليلة على الكبد.

## الصادات الحيوية ومضادات الفيروسات

الإيزونيازيد، وهو أحد الأدوية المستخدمة في علاج السل، يحدث بشكل شائع أذية كبدية تحت سريرية (معدل الحدوث 20%). والدليل على ذلك ارتفاع قيم الترانسأميناز المصلية. هذا التأثير يبدو أنه عابر ويحد نفسه بنفسه عند معظم المرضى. مع ذلك 1% من الحالات يحدث لديهم التهاب كبد سريري، والذي يترقى إلى نخر كبدي مميت في 10% من الحالات. الفروقات المتعلقة بالأشخاص والعمر في الأستلة الكبدية للمستقلبات الكبدية السمية للايزونيازيد، قد يكون لها دور هام في هذه الأذية. لذلك فإن معدل حدوث الأذية الكبدية الحادة يزداد مع العمر، حيث أن الارتفاع الصريح في قيم الأمينوترانسفيراز عند الأشخاص الأكبر من 35 سنة يعتبر استطباباً لإيقاف هذا الدواء.

**الصادات الحيوية الأخرى ومضادات الفيروسات.** الأموكسيسيللين/كلافولينيك أسيد يعتبر من الأسباب الهامة لحدوث اليرقان الركودي الصفراوي بسبب الأدوية، ويبدو أن الرجال مؤهبين أكثر من النساء لهذه الأذية. الاريثرومايسين معروف عنه أيضاً بإحداثه للأذية الركودية الصفراوية. التريميثوبريم - سلفاميثكسازول تحدث بشكل معروف ركودة صفراوية أو أذية مختلطة. عدد من العوامل المستخدمة لعلاج HIV وجد أن لها علاقة بحدوث أذيات كبدية بأشكال مختلفة، أهم هذه الأذية النيفيرابين، الريتونافير، والأندينافير.

## المخدرات ومضادات الاختلاج

**الهالوثان** هذا العامل وبشكل غير شائع قد يحدث التهاب كبد شبيه بالتهاب الكبد الفيروسي بعد عدة أيام من التعرض له عند الأشخاص المؤهبين. جزء من هذه الأذية الكبدية ينجم عن الاستجابة التأقية للمستضدات الكبدية الجديدة الناجمة عن استقلاب الهالوثان، وشدة هذه الأذية تزداد مع التعرض المتكرر. الأدوية الحديثة من العوامل المخدرة المهلجنة (الايزوفلوران، الاينفلوران) والمستخدمة بشكل شائع لها سمية أقل كثيراً، ويعتقد أن الحساسية المتصالبة موجودة.

**مضادات الاختلاج.** الفينوتوئين والكاربامازبين اتهما بإحداث متلازمة فرط الحساسية لمضادات الصرع، والتي تمتاز بالثلاثية التالية: الطفح، ارتفاع الحرارة، وأذية الخلايا الكبدية والتي قد تؤدي لقصور كبدي خاطف. قد يوجد اعتلال عقد لمفية وصورة سريرية مشابهة لكثرة الوحيدات مع خلايا لمفاوية غير نموذجية. قد تحدث إصابة كلوية ورئوية مرافقة.

## الأعشاب

المستحضرات العشبية شائعة الاستخدام عبر العالم، وحوالي 5 بليون دولار تنفق سنوياً في الولايات المتحدة فقط على المستحضرات العشبية. وبشكل غير صحيح كانت تعتبر هذه الأدوية آمنة لأنها مستحضرات طبيعية، ولكن وجد أن العديد منها له سمية كبدية. زهرة الشيخ، رقيب الشمس، الصنجية، والسنفتيون تحوي مادة قلويدات البيروليزيدين والتي تسبب داء انسداديوريدي كبدي. السمية الكبدية تتراوح من التهاب كبد طفيف إلى تنخر شديد وقصور كبدي خاطف، وتترافق مع استخدام الجعدة Germander، الفوتنج البري pennyroyal، الهدال mistletoe، جذور الناردين valerian root، سنفيتون comfrey، إن خرفيش الجمال milk thistle الذي يستخدم غالباً عند مرضى قصور الكبد المزمن

والتشمع لا يترافق مع سمية كبدية، ولكن فوائده غير محددة بسبب نقص الدراسات والأبحاث المتحكم بها.

# التهاب الكبد المزمن

يعرف التهاب الكبد المزمن بأنه حدثية التهابية في الكبد تفشل بالتراجع بعد 6 اشهر.

## السببيات

التهاب الكبد الفيروسي يمكن أن يؤدي في النهاية إلى التهاب كبد مزمن. مع استثناء واضح لـ HAV، HEV (الجدول 41-5). التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي (NASH) يعتبر في الوقت الحالي السبب الأكثر شيوعاً، لإحداث التهاب الكبد المزمن في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية. العديد من الأدوية يمكن أن تحدث التهاب كبد مزمن. وأشهر هذه الأدوية هو الميثيل دوبا. وعلى النقيض من التهاب الكبد الحاد، يصعب معرفة العامل المسبب في بعض الأحيان في حالات التهاب الكبد المزمن. الإمراضية في هذه الأشكال مجهولة السبب. قد تكون شكلاً من أشكال المناعة الذاتية، أو أذية كبدية بفعل الأدوية غير مكشوفة سابقاً، أو NASH غير مشخص، إنتانات فيروسية سلبية الأضداد، أو أذية كبدية ركودية صفراوية غير مشخصة (مثل تشمع صفراوي بدئي، التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي).

## التصنيف

التصنيف الأولي لالتهاب الكبد المزمن ظهر في أواسط السبعينات. التهاب الكبد المزمن المستمر (فعالية التهابية في المناطق البابية)، والتهاب الكبد المزمن الفصيصي (فعالية التهابية وتنخر منتشر ضمن الفصيص) لهما بشكل عام إنذار جيد. التهاب الكبد المزمن الفعال (التهاب منتشر ضمن الفصيص [التهاب كبد ما حول الباب أو التهاب كبد ما بين السطوح] مترافق مع التنخر والتليف) يعتقد أنه يترافق مع خطورة الترقي نحو التشمع والقصور الكبدي.

**الجدول 41-5. أسباب التهاب الكبد المزمن**

| |
|---|
| **.الفيروسات** |
| **التهاب الكبد C** |
| **التهاب الكبد B** |
| **التهاب الكبد B المتراكب مع التهاب الكبد D** |
| **.التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي** |
| **.الأدوية والسموم** |
| **ميثيل دوبا** |
| **نيتروفورانتوئين** |
| **أميودارون** |
| **كابتوبريل** |
| **بروبيل ثيويوراسيل** |
| **.المناعة الذاتية** |
| **.الاضطرابات الوراثية والاستقلابية** |
| **داء ويلسون** |
| **عوز $\alpha_1$ أنتي تريبسين.** |

على الرغم من أن المعايير النسيجية لاتزال مفيدة، فقد تم الإدراك في الوقت الحالي أنه في العديد من أسباب التهاب الكبد المزمن، تكون القصة الطبيعية مستقلة عن الخصائص النسيجية، والداء المترقي قد يحدث بغض النظر عن المرحلة النسيجية. هذا أدى إلى البدء بإعادة التصنيف لالتهابات الكبد المزمنة اعتماداً على العامل المسبب المسؤول عن المرض، درجة الأذية (تتقرر بواسطة عدد ومواقع الخلايا الالتهابية) ومرحلة المرض (تتقرر بواسطة درجة، توضع، وتدهور البناء المعماري الطبيعي بواسطة التليف). وهذا سمح بالدمج ما بين معرفة القصة الطبيعية للأسباب النوعية والخصائص النسيجية للأذية الكبدية لتقييم الشدة وإنذار المرض. لذلك وبشكل عام الدراسات الكيماحيوية والمصلية مع خزعة الكبد يتم استخدامها لتشخيص وتدبير التهاب الكبد المزمن.

## التهاب الكبد الفيروسي المزمن

التهاب الكبد B المزمن يلي التهاب الكبد B الحاد عند حوالي 5٪ من الكهول في الولايات المتحدة. المرضى الذين يكون لديهم كلاً من HBs Ag، HBc Ag إيجابياً ولديهم قيم عالية من HBV DNA المصلي (>5 مليون نسخة/مل) يعتبروا في مرحلة تناسخ عالية. هناك قسم من هؤلاء المرضى المصابين بالتهاب الكبد B المزمن قد يكون HBc Ag سلبياً لديهم ولكنهم يبقوا في مرحلة تناسخ عالية، وذلك بدليل وجود قيم عالية في المصل من HBV DNA. هؤلاء المرضى لديهم شكل طفري (ما قبل لبي) لالتهاب الكبد B. المعالجة في الوقت الحاضر تعطى فقط للمرضى الذين لديهم طور تناسخي عالي لـ HBV. التهاب الكبد C الحاد يؤدي إلى الإزمان في 75٪ من الحالات. ويقدر عدد المصابين بالتهاب الكبد المزمن C 2٪ من مجموع سكان الولايات المتحدة. حوالي 20٪ من هؤلاء المرضى سوف تتطور الحالة لديهم نحو التشمع. الأشخاص المصابون بالإنتان المزمن سواء بـ HBV أو HCV لديهم خطورة عالية لحدوث سرطانة الخلية الكبدية. معالجة الإنتان المزمن بـ HBV بواسطة الانترفيرون أو مماثلات النيوكليوزيد الفموي (Lamivudine) يؤدي إلى الإقلال من الفعالية الالتهابية وتثبيط الفعالية الفيروسية (زوال HBe Ag) عند 15-20٪ من المرضى. المقاومة تجاه Lamivudine هي موضع اهتمام كبير. التهاب الكبد C المزمن يعالج في الوقت الحالي بالمشاركة ما بين الانترفيرون والريبافيرين. التثبيط طويل الأمد لفعالية الفيروس يحدث عند 50٪ من المرضى المعالجين وتتأثر المعالجة بالنمط الجيني لفيروس التهاب الكبد C المصاب به المريض. المعالجة الناجحة لالتهاب الكبد B المزمن أو C المزمن قد تؤدي إلى الإقلال من الالتهاب الكبدي والتليف، والإقلال من خطورة الترقي نحو التشمع وحدوث سرطانة الخلايا الكبدية.

## التهاب الكبد المناعي الذاتي

أمراض الكبد المناعية الذاتية لها عدة أشكال، مع ذلك، الداء الوصفي يحدث عند النساء الصغيرات ويتصف بوجود التهاب كبدي صريح مع رجحان للخلايا البلازمية والتليف. وجود فرط الغاما غلوبيولين بالمصل، مع أضداد مستضدات النواة أو أضداد مستضدات العضلات الملس يشير إلى حدوث النمط الكلاسيكي أو الأول من الداء. أما

النمط الثاني من التهاب الكبد المناعي الذاتي فيتصف بوجود الأضداد لمستضدات الكبد - الكلية الصبغية. وأيضاً يحدث بشكل شائع عند الفتيات والنساء الصغيرات. في الوقت الحالي تم تفريق النمط الثالث عن النمط الأول بوجود الأضداد الذاتية لمستضدات الكبد الذوابة أو مستضدات الكبد - البنكرياس. التظاهرات خارج الكبدية شائعة وتتضمن انقطاع الطمث، الطفح، العد، التهاب الأوعية، التهاب الدرق ومتلازمة شوغرن. من الشائع وجود دلائل على القصور الكبدي مع دلائل الالتهاب المزمن بالخزعة أثناء التشخيص البدئي. المعالجة بالستيروئيدات القشرية، غالباً بالمشاركة مع الأزاثيوبرين لتخفيف جرعة الستيروئيدات فعالة عند معظم المرضى وفي معظم الحالات تطيل فترة البقيا.

## داء الكبد الشحمي غير الكحولي

داء الكبد الشحمي غير الكحولي (NAFLD) وهو مصطلح يشمل حالات الكبد الشحمي، NASH، والتشمع التالي لـ NASH، أصبح الآن وبشكل متزايد وواضح السبب الأكثر شيوعاً لاضطرابات فحوص وظائف الكبد عند البالغين في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية. ويعتقد أنه يحدث بشكل أكثر شيوعاً عند البدينين، السكريين، مع فرط شحوم الدم الثلاثية، وهو قد يحدث عند الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي. يقدر حالياً أن حوالي 30 مليون أمريكي لديهم NAFLD، و8.6 مليون منهم مصابين بـ NASH و20٪ منهم لديهم علامات متقدمة للمرض (تليف جسري أو تشمع) نسيجياً. الصفات النسيجية لـ NASH تتضمن ارتشاح شحمي حويصلي كبير (بشكل أساسي الشحوم الثلاثية)، الالتهاب ويتضمن الكريات البيض ذات النوى متعددة الأشكال، وأذية خلية كبدية (تنكس بالوني الشكل، أو تنخر خلايا كبدية)، مع أو بدون التليف. الإمراضية لا تزال قيد البحث، ولكن مقاومة الأنسولين تلعب دوراً أساسياً يؤدي إلى تحلل الدهون وفرط أنسولين الدم، تنظيم علوي لمسارات السيتروكروم P-450، وتأذي أكسدة الحموض الدسمة في المتقدرات أو البيروكسيزومات. وهذا يؤدي إلى شدة تأكسدية مفرطة، بدء السيتوكين، والالتهاب. التجارب السريرية تقوم بتحري فعالية إنقاص الوزن، فيتامين E (كمضاد أكسدة)، الأدوية الخافضة للشحوم، خاصة الجيمفيبروزيل والأدوية التي تحسن مقاومة الأنسولين (مثل الميتفورمين).

## التهاب الكبد الوراثي والاستقلابي

داء ويلسون وعوز $\alpha_1$ أنتي تربسين بشكل عام يظهران قبل عمر 35 سنة، كما قد يوجد قصة عائلية لداء كبدي. التقييم التشخيص لداء ويلسون يتضمن انخفاض السيروبلازمين في المصل، ومستويات عالية للنحاس في البول والكبد. المعالجة تتم بواسطة الدي بنسيلامين (لاقط نحاس) أو الزنك. إن انخفاض قيم $\alpha_1$ أنتي تربسين بالمصل وتلوين الدياستاز الإيجابي للخلايا الكبدية المأخوذة بالخزعة يقترح وجود عوز $\alpha_1$ - أنتي تريسين. النمط الظاهري متماثل الزيجوت (PiZZ) يدعم التشخيص، ولا توجد معالجة طبية نوعية بعيدة عن زرع الكبد.

### آمال مرتقبة في المستقبل

التطور الحاصل في الأبحاث المتعلقة بأمراض الكبد الفيروسية، المناعة الذاتية، والكبد الشحمي قد تؤدي لحدوث تطورات في معالجة الاضطرابات، وتتضمن:

- تطوير لقاح فعال لالتهاب الكبد C وE،
- فهم أفضل للجزيئات المورثية ودورات التناسخ لالتهاب الكبد B، C مما يسمح بتطوير مضادات فيروسية نوعية مع فعالية أكبر وتحمل أفضل.
- الاندفاع نحو أنماط المعالجة متعددة الأدوية لالتهاب الكبد المزمن الفيروسي بشكل مشابه لعلاج فيروس نقص المناعة المكتسبة، مع تطور إضافي في فعالية المعالجة،
- فهم أفضل لأمراضية داء الكبد الشحمي غير الكحولي وتقديم المعالجة المناسبة للمرضى ذوي الخطورة لترقي المرض،
- البحث عن بدائل علاجية لأمراض الكبد المناعية الذاتية مع اهتمام خاص للعوامل الحديثة المثبطة للمناعة كبدائل للمعالجة الحالية المعتمدة على الستيروئيدات.

VII الفصل 42

# القصور الكبدي الخاطف

القصور الكبدي الخاطف (FHF) يعرف بأنه حدوث اعتلال دماغي خلال أسابيع من بدء ظهور اليرقان عند مريض لديه أذية كبدية ولا يوجد لديه قصة سابقة لداء كبدي. القصور الكبدي المتأخر هو حدوث اعتلال دماغي عند المريض في الفترة ما بين الأسبوع 8-24 من حدوث اليرقان. الإمراضية لـ FHF تشمل انتشار شديد للتنخر الكبدي، ناجم بشكل شائع عن الانتانات بفيروسات التهاب الكبد D،C،B،A أو E. (الفصل 41). وهو قد ينجم أيضاً عن التعرض للسموم الكبدية مثل الأسيتأمينوفين، الإيزونيازيد، الهالوثان، حمض الفالبرويك، والذيفانات الفطرية (خاصة فطور Amanita). متلازمة راي (داء يشاهد عند الأطفال) والتهاب الكبد الشحمي الحاد عند الحوامل، كلاهما يتصف بارتشاح شحمي حويصلي صغير ونخر كبدي خلوي طفيف، غالباً ما يقلد FHF. من الأسباب الأخرى النادرة لـ FHF نذكر داء ويلسون، الإقفار الكبدي، التهاب الكبد المناعي الذاتي، والخباثات. عند عدد من المرضى المصابين بـ FHF لا يوجد أي سبب، على الرغم من أنه يفترض عادة وجود إنتان فيروسي مسؤول عن هذه الحالة.

## التشخيص

يعتمد تشخيص FHF على التشارك ما بين الاعتلال الدماغي الكبدي وقصور الكبد. ويتصف من الناحية الكيماحيوية بارتفاع صريح في بيلروبين المصل وقيم الترانسأميناز وتطاول واضح لزمن البروثرومبين.

## المعالجة

لا تزال معالجة FHF داعمة، لأن السبب المستبطن للقصور الكبدي نادراً ما يكون قابلاً للعلاج. مع ذلك، معظم الحدثيات التي تؤدي إلى انتشار واسع للنخر الخلوي الكبدي وFHF تكون أحداثاً عابرة. وغالباً ما يحدث تجدد للخلايا الكبدية مع عودة وظائف الكبد للطبيعي وذلك في حال لم يمت المريض من اختلاطات القصور الكبدي في تلك الفترة. المعالجات الداعمة المتنوعة في وحدة العناية المشددة أظهرت أنها تؤدي لتحسن نسبة البقيا. مرضى FHF يجب أن يعالجوا في مراكز متخصصة بهذا المرض مع التحضير لبرنامج زرع كبد. اختلاطات عديدة (الجدول 42-1) تنجم عن FHF، ومن الضروري التعرف عليها وعلاجها بالشكل الأمثل.

*اعتلال الدماغ الكبدي*. وهو غالباً العلامة الأولى والأكثر دراماتيكية للقصور الكبدي. إمراضية الاعتلال الدماغي الكبدي لا تزال غير واضحة. اعتلال الدماغ الكبدي الذي يرافق FHF يختلف عن ذلك المرافق لداء الكبد المزمن في أمرين هامين: (1) غالباً ما يستجيب للمعالجة فقط عندما تتحسن وظائف الكبد. و(2) يترافق بشكل معتاد مع سببين آخرين للسبات قابلين للعلاج: نقص سكر الدم والوذمة الدماغية. معالجة اعتلال الدماغ الكبدي في FHF تختلف بشكل طفيف عن المبادئ المذكورة في الفصل 43. اللاكتولوز يمكن أن يعطى عن طريق الفم، الأنبوب الأنفي المعدي، أو عبر المستقيم، ولكن الطريق الفموي يجب ألا يستخدم إذا كانت توجد خطورة لحدوث الاستنشاق عند المريض. يجب إيقاف اللاكتولوز إذا لم يحدث أي تحسن بعد إعطاء عدة جرعات. التنبيب غالباً ما يكون ضرورياً لحماية المجاري الهوائية للمريض من الاستنشاق وللسماح بالتهوية عند المرضى المصابين باعتلال دماغي متقدم.

*الوذمة الدماغية*. الآلية المرضية غير معروفة. وهي من الاختلاطات الشائعة والسبب الرئيسي للوفاة في FHF. سريرياً، من الصعب تفريقها عن اعتلال الدماغ الكبدي. وغالباً لا يمكن الاعتماد على التصوير الطبقي المحوري للرأس. لذلك، من المهم قياس الضغط داخل القحف. الهدف هو الحفاظ على الضغط داخل القحف أقل من 20 ملم ز. التدبير يتضمن السيطرة على الهياج، رفع الرأس 20-30 درجة، فرط التهوية، إعطاء المانيتول، معالجة السبات الناجم عن الباربيتيورات، وزرع كبد عاجل.

*نقص سكر الدم*. وهو من الاختلاطات الشائعة للقصور الكبدي وينجم عن تأذي استحداث السكر في الكبد وتدرك الأنسولين. كل المرضى يجب أن يعطوا سوائل وريدية تحوي غلوكوز 10٪ مع مراقبة متكررة لعيار السكر في الدم. من الاضطرابات الاستقلابية الشائعة الحدوث نذكر نقص صوديوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، القلاء التنفسي، والحماض الاستقلابي. لذلك تستطب المراقبة المستمرة لشوارد وPH الدم.

*النزف*. يحدث بشكل متكرر وينجم بشكل شائع عن التآكلات (السحجات) المعدية ونقص تصنيع عوامل التخثر. كل المرضى يجب أن يتلقوا فيتامين K ومعالجة وقائية مثبطة للحمض المعدي. يجب استخدام البلازما الطازجة المجمدة في حال حدوث نزف واضح سريرياً، أو في حال الإجراءات الكبرى مثل مراقبة الضغط داخل القحف أو تركيب خط وريدي مركزي.

*الأخماج*. وهي واحدة من الأسباب الرئيسية للموت في FHF. حوالي 80٪ من مرضى FHF يحدث لديهم خمج (80٪ جرثومي، 20٪ فطري). المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث خمج نتيجة لتأذي المناعة بسبب القصور الكبدي والحاجة لوسائل مراقبة باضعة. الأخماج الشديدة قد توجد بدون ترفع حروري أو زيادة البيض، لذلك يستطب إجراء زروع متكررة وتخفيض عتبة البدء بالصادات الحيوية.

الجدول 42-1. تدبير الاختلاطات في القصور الكبدي الخاطف.

| الاختلاطات | الإمراضية | التدبير |
|---|---|---|
| اعتلال الدماغ الكبدي | قصور الكبد | البحث عن أسباب قابلة للعلاج (نقص سكر الدم، أدوية مستخدمة للتركين، خراجات، نزف هضمي، اضطراب شوارد، نقص $PO_2$، زيادة $PCO_2$، لاكتولوز). |
| الوذمة الدماغية | غير معروفة | رفع رأس السرير 20-30 درجة، فرط تهوية ($PCO_2$=25-30 ملم ز) المانيتول 0.5-1 غم/كغ وريدياً خلال 5 دقائق، تسريب البنتوباربيتال، زرع كبد عاجل) |
| اعتلال التخثر والنزف الهضمي | نقص تصنيع عوامل التخثر، سحجات معدية | فيتامين K، بلازما طازجة مجمدة في حال وجود نزف فعال أو للوقاية من النزف، مثبطات الحمض المعدي. |
| نقص سكر الدم | نقص استحداث السكر، تدرك الأنسولين | دكستروز 10٪ وريدياً، مراقبة كل ساعتين، قد تحتاج لدكستروز 30-50٪. |
| الهياج | قد ينجم عن: اعتلال الدماغ<br>الضغط داخل القحف<br>نقص الأكسجة | البحث عن أسباب قابلة للعلاج (مثل $PO_2$، قرحات جلدية، تمزقات، أو خراجات) تقييد لطيف، في حالات الهياج الشديد مع الخوف من الأذية: تركين مع تهوية آلية لحماية الطرق التنفسية |
| الخمج | قصور الكبد، المراقبات الباضعة | زرع متكرر وعتبة منخفضة للمعالجة التجريبية بالصادات |

## زرع الكبد

زرع الكبد (انظر الفصل 43) تم إجراؤه بنجاح عند مرضى FHF وهو العلاج المختار للمرضى الذين يبدو أنهم لن يتعافوا تلقائياً. وبسبب الحاجة العاجلة للزرع، فإن الأشخاص الذين يتوقع احتياجهم لزرع كبد يجب أن ينقلوا إلى مراكز زرع الكبد الاختصاصية قبل ظهور الاختلاطات الصريحة (مثل السبات، الوذمة الدماغية، النزف، أو الخمج). الزرع عادة ما يستطب عند مرضى الاعتلال الدماغي الشديد أو اعتلال التخثر الشديد.

## الإنذار

سبب FHF ودرجة الاعتلال الدماغي الكبدي مهمان في تحديد الإنذار. المرضى المصابين بـ FHF بسبب جرعة عالية من الأسيتامينوفين أو التهاب الكبد A أو B الفيروسي لديهم بقيا أفضل من مرضى داء ويلسون أو بدون سبب معروف. معدل البقيا قصيرة الأمد لمرضى FHF المصابين بالسبات يصل لـ 20٪ بدون زرع كبد. معدل البقيا لسنة عند مرضى FHF بعد زرع الكبد يصل إلى 80-90٪. المرضى الذين يعيشون بدون زرع كبد لديهم أيضاً إنذار ممتاز لأن أنسجة الكبد تتجدد بشكل طبيعي، بغض النظر عن سبب FHF.

### آمال مرتقبة في المستقبل

الدراسات الجارية والتي يمكن أن تحسن من تشخيص وتدبير القصور الكبدي الخاطف، تتضمن:

- استخدام نقص الحرارة للسيطرة على ارتفاع الضغط داخل القحف عند مرضى FHF.
- تحديد المعدل الإنذاري لمستويات الأمونيا الشريانية في تحديد خطورة حدوث الوذمة الدماغية والوفاة بسبب انفتاق المخ عند مرضى FHF.
- التحسن المستمر في وسائل التروية من خارج الجسم لدعم الكبد حتى الوصول لزرع الكبد أو حدوث تجدد لخلايا الكبد.
- الاستمرار بالأبحاث المتعلقة بالقصة الطبيعية، السببيات، والنتائج لـ FHF في الولايات المتحدة.
- استخدام المعالجات الحديثة مثل إعطاء N- أسيتيل سيستين وريدياً لتحسين نتائج FHF.

VII الفصل 43

# التشمع الكبدي واختلاطاته

التشمع هو النتيجة النهائية غير العكوسة للتندب التليفي وتجدد الخلايا الكبدية الذي يشكل الاستجابات العظمى للكبد للعديد من الأذيات الالتهابية، السمية، الاستقلابية، والاحتقانية طويلة الأمد. في التشمع تغيب البنية المعمارية المميزة للفصيصات ويحل محلها أشرطة من الأنسجة الليفية المتصلة فيما بينها والتي تحيط بالعقيدات المشتقة من الخلايا الكبدية المتجددة.

*العقيدات التجددية قد تكون صغيرة* (3 ملم، التشمع صغير العقيدات) مثلما يشاهد بشكل وصفي في التشمع الكحولي، أو كبيرة (>3 ملم، التشمع كبير العقيدات) ويدعى أيضاً التشمع التالي للنخر، وهو أكثر شيوعاً كنتيجة لالتهاب الكبد المزمن الفعال. الخصائص المرضية للتشمع تحدد قصته الطبيعية وتظاهراته السريرية. لذلك التندب الليفي وتخرب البنية المعمارية للكبد يشوهان السرير الوعائي ويحدثان فرط توتر بابي وتحويلة داخل الكبد. الوظيفة الطبيعية للخلايا الكبدية تتأذى بسبب نقص التروية الدموية واستمرار الأذية المباشرة السمية، الالتهابية، و/أو الاستقلابية على الخلية الكبدية.

## الخصائص السريرية والمخبرية

الخصائص السريرية للتشمع تعزى لخلل الوظيفة الخلوية الكبدية وفرط التوتر البابي (الجدول 43-1). خلل الوظيفة الخلوية الكبدية يؤدي إلى تأذي تصنيع البروتين (نقص ألبومين المصل، وتطاول زمن البروثرومبين)، فرط بيلروبين المصل والذي قد يؤدي لظهور اليرقان، انخفاض مستوى البولة في المصل وارتفاع عيار الأمونيا. فرط التوتر البابي مسؤول عن تشكل الدوالي المريئية المعدية، الحبن، وفرط الطحالية (نقص الصفيحات ونقص البيض).

## الأسباب النوعية

العديد من الحالات التي قد تؤدي للتشمع (الجدول 43-2) لا تشاهد بشكل شائع. يعتبر تعاطي الكحول والتهاب الكبد C الفيروسي أشيع أسباب التشمع في الدول الغربية، بينما التهاب الكبد B الفيروسي هو السبب الأشيع في الدول النامية. الداء الكبدي الشحمي غير الكحولي هو من الحالات السريرية التي تم التعرف عليها حديثاً والتي قد تؤدي لحدوث التشمع (الفصل 41). التشمع خفي المنشأ لا يزال هو تشخيص النفي.

## الكحول

التشمع الكحولي قد يتواجد مع التهاب الكبد الكحولي (انظر الفصل 41). خصائص خلل وظيفة الخلايا الكبدية غالباً ما تكون واضحة وقد تتحسن عند الامتناع عن تناول الكحول. التشمع صغير العقيدات هو القاعدة ولكنه غير نوعي للتشمع الكحولي. المعلومات المتوافرة تقترح أن التهاب الكبد C الفيروسي عند مرضى الكحولية يسبب داء كبدي أكثر شدة وسريع الترقي. عادة ما توجد دلائل سوء التغذية والعوز الفيتاميني، خاصة عند مرضى الكحولية الشديدة. فقر الدم متعدد الأسباب شائع، وغالباً مع خلايا عرطلة.

## التشمع الصفراوي البدئي

يشاهد التشمع الصفراوي البدئي بشكل أكثر شيوعاً عند النساء، حيث أن معدل إصابة الرجال إلى النساء يبلغ 1:9. وهو يصيب بشكل نموذجي المرضى ما بين 30-65 سنة وينجم عن تخرب مترقي متواسط مناعياً للأقنية الصفراوية ما بين الفصيصات. صفات الركودة الصفراوية تكون سائدة، مع ارتفاع قيم الفوسفاتاز القلوية بالمصل والغاماغلوتاميل ترانسفيراز. التعب والحكة يعتبران من الأعراض الأساسية الباكرة، يليهم لاحقاً مع سير المرض الصفرومات، فرط التصبغ، إسهالات دهنية، والآلام العظمية الناجمة عن تخلل العظام أو تلين العظام. الحالات المرافقة الشائعة تشمل متلازمة شوغرن، تصلب الجلد، ومتلازمة كريست CREST (الكلاس، تناذر رينو، خلل وظيفة المري، تصلب الأصابع، وتوسع الشعيريات). أضداد مستضدات المتقدرات موجودة بعيارات عالية، وعيار الغلوبيولينات المناعية M في المصل يكون مرتفعاً. قيم الكوليسترول بالمصل تكون مرتفعة عند أكثر من 50٪ من مرضى التشمع الصفراوي البدئي، وذلك بشكل رئيسي بسبب ارتفاع الليبوبروتين عالي الكثافة. خزعة الكبد قد تظهر آفة تدميرية مميزة للأقنية الصفراوية ولها قيمة في تأكيد التشخيص. اليرقان من الصفات السائدة في المراحل المتأخرة من المرض. المعالجة باليورسوديوكسي كوليك أكسيد (يحل محل الحموض الصفراوية السمية داخلية المنشأ) تحسن الحكة، تبطئ من ترقي المرض، وبالتالي تؤخر الحاجة لزرع الكبد وتطيل الحياة.

الجدول 43-1. علامات/أعراض وإمراضية التشمع

| العلامات/الأعراض | الإمراضية |
|---|---|
| • أعراض عامة | |
| - تعب، قهم، دعث، نقص وزن | خلل في وظيفة الكبد |
| • الجلدية | |
| - العنكبوت الوعائي والإحمرار الراحي | تبدل أستقلاب الاستروجين/الاندروجين. تغيرات في فيزيولوجية الأوعية |
| - اليرقان | نقص إفراغ البيلروبين |
| • الغدية الصماوية | |
| - التثدي، ضمور الخصية نقص الشهوة الجنسية | تبدل استقلاب الاستروجين/الأندروجين |
| • المعدية المعوية | |
| - الألم البطني | ضخامة الكبد، سرطانة الخلايا الكبدية |
| - تمدد البطن | الحبن |
| - النزف الهضمي | نزف من الدوالي |
| • الدموية | |
| - فقر دم، نقص البيض، قلة الصفيحات | فرط الطحالية |
| - الكدمات | نقص تصنيع عوامل التخثر |
| • العصبية | |
| - تغيرات نمط النوم، الوسن، تخليط، اللاثباتية | اعتلال الدماغ الكبدي |

الجدول 43-2 . أسباب التشمع :

الكحول
التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي.
التهاب الكبد الفيروسي C,B.
الأدوية والذيفانات.
التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي.
التشمع الصفراوي
- التشمع الصفراوي البدئي
- التشمع الصفراوي الثانوي
تضيق القناة الصفراوية
التهاب الطرق الصفراوية المصلب
الرتق الصفراوي
أورام الأقنية الصفراوية
الداء الليفي الكيسي
الاحتقان الكبدي المزمن
- متلازمة بود - كياري
- قصور القلب الأيمن المزمن
- التهاب التامور الحاصر
الأمراض الاستقلابية المحددة وراثياً
- الصباغ الدموي
- داء ويلسون
- عوز $\alpha_1$ - أنتي تريبسين
- الغالاكتوزمية.
الخفي المنشأ

## الأسباب الأخرى

التهاب الكبد المزمن الفعال، الداء الكبدي الشحمي غير الكحولي، وعوز $\alpha_1$ أنتي تريبسين. كلها تم مناقشتها في الفصل 41. أما داء الصباغ الدموي وداء ويلسون فتم ذكرهما بالتفصيل في الفصل 62.

## الاختلاطات الكبرى

العقابيل الكبرى للتشمع هي كما يلي:

1. خلل وظيفة الخلية الكبدية وفرط توتر وريد الباب، والذي قد يؤدي إلى:
   أ - نزف من الدوالي.
   ب - الحبن والذي يمكن أن يصاب باختلاط آخر وهو التهاب البريتوان الجرثومي التلقائي.
   ج - اعتلال الدماغ الكبدي.
   د - التناذر الكبدي الكلوي.
   هـ - التناذر الكبدي الرئوي.
2. سرطان الخلية الكبدية.

الفيزيولوجية المرضية والعلاقة ما بين هذه الاختلاطات تم توضيحها بالمخطط المرسوم في الشكل 43-1.

## خلل وظيفة الخلية الكبدية

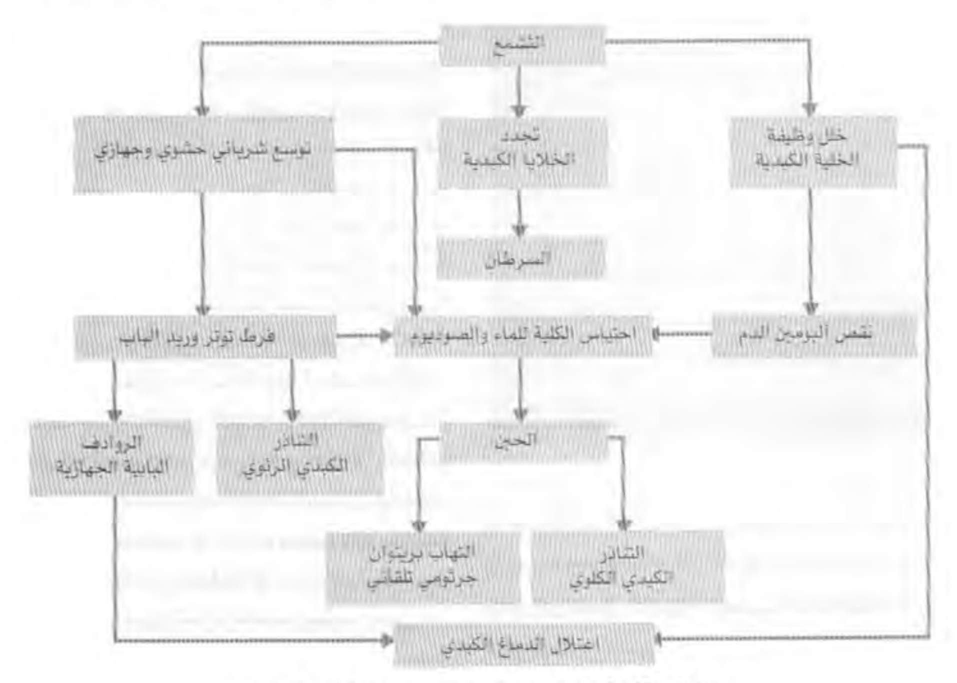
يؤدي التشمع إلى تأذي تصنيع البروتين بواسطة الخلايا الكبدية، وهذا بدوره يؤدي إلى نقص ألبومين المصل، عوز إنتاج عوامل التخثر، وتناقص قدرة الكبد على إزالة السمية (انظر الفصل 39 و42).

## فرط توتر وريد الباب

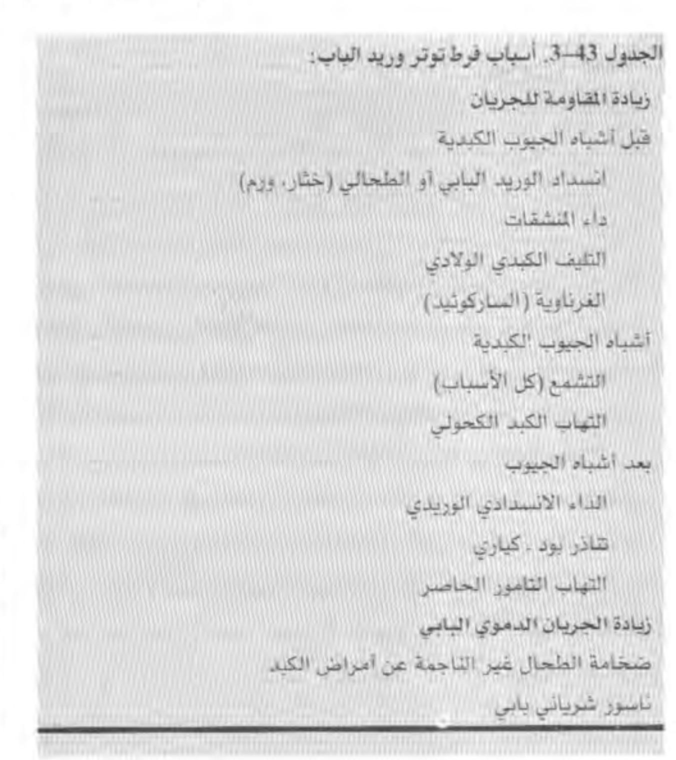
الضغط الطبيعي لوريد الباب يتراوح ما بين 3-6 ملم ز. في التشمع. تخرب البنية المعمارية للكبد بواسطة النسيج الليفي والعقيدات التجددية بالإضافة إلى العنصر الحركي الناجم عن الزيادة في توتر الأوعية داخل الكبد يؤدي إلى زيادة المقاومة للجريان الوريدي البابي. والذي بدوره يؤدي إلى زيادة في الضغط الوريدي البابي. قياس مدروج الضغط البابي يمكن أن يتم عن طريق المقاربة الوريدية وهو يمثل قيمة الضغط الوريدي الإسفيني الكبدي ناقص الضغط الوريدي الكبدي الحر.

على الرغم من أن التشمع هو أهم سبب لحدوث فرط توتر وريد الباب، فإن أي حدثية تؤدي إلى زيادة المقاومة لجريان الدم البابي إلى (قبل أشباه الجيوب الكبدية) أو عبر (أشباه الجيوب الكبدية) الكبد أو إلى الجريان الدموي الكبدي من الكبد (بعد أشباه الجيوب الكبدية) ينجم عنها فرط توتر بابي (الجدول 43-3). بالإضافة إلى المقاومة، جريان الدم يساهم أيضاً في الضغط السكوني المائي ضمن الجهاز الوعائي. في التشمع يزداد أيضاً الجريان الدموي الحشوي كنتيجة لزيادة النتاج القلبي. مما يفاقم من فرط توتر وريد الباب.

فرط التوتر البابي يؤدي لتشكل أوعية رادفة وريدية ما بين الدوران البابي والجهازي. الأوعية الرادفة قد تتشكل في أماكن




**الشكل 43–1** . العلاقات المتبادلة من بين اختلاطات التشمع

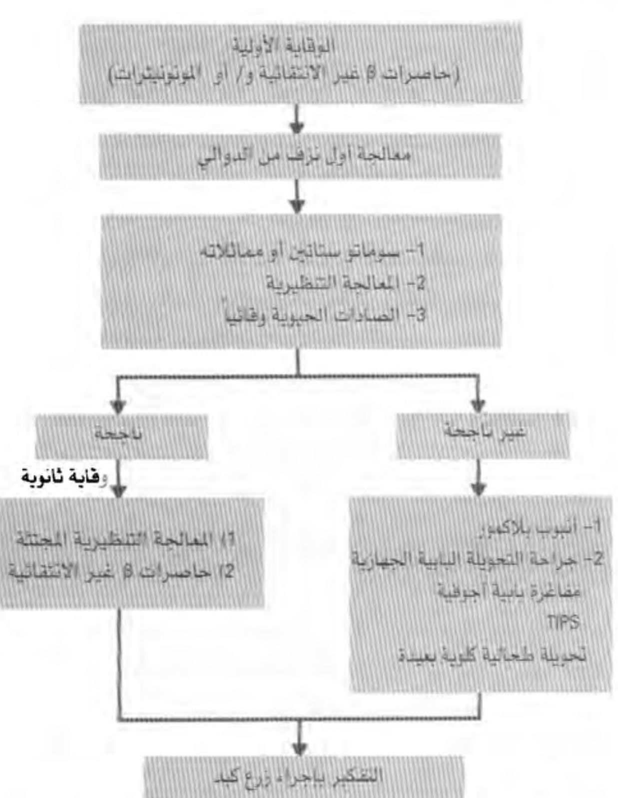

الجدول 43–3. أسباب فرط توتر وريد الباب:

| |
|---|
| **زيادة المقاومة للجريان** |
| قبل أشباه الجيوب الكبدية |
| انسداد الوريد البابي أو الطحالي (خثار، ورم) |
| داء المنشقات |
| التليف الكبدي الولادي |
| الغرناوية (الساركوئيد) |
| أشباه الجيوب الكبدية |
| التشمع (كل الأسباب) |
| التهاب الكبد الكحولي |
| بعد أشباه الجيوب |
| الداء الانسدادي الوريدي |
| تناذر بود - كياري |
| التهاب التامور الحاصر |
| **زيادة الجريان الدموي البابي** |
| ضخامة الطحال غير الناجمة عن أمراض الكبد |
| ناسور شرياني بابي |

مختلفة. أكثرها أهمية من الناحية السريرية هي تلك التي تصل ما بين وريد الباب ووريد الفرد، وتكون أوردة متوسعة، ملتوية (دوالي) في المنطقة تحت المخاطية لقاع المعدة والمري. تشاهد الدوالي عندما يتجاوز الضغط في وريد الباب 10 ملم ز. وخطورة حدوث تمزق للدوالي والمؤدي للنزف تحدث عندما يتجاوز ضغط وريد الباب 12 ملم ز.

## النزف من الدوالي

تدبير الدوالي المريئية المعدية يتضمن علاج النزف الدوالي الحاد، والوقاية من معاودة النزف (وقاية ثانوية)، والوقاية من الهجمة الأولية




**الشكل 43–2**. الوقاية والعلاج للنزف الدوالي. TIPS= التحويلة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي.

للنزف (الوقاية الأولية) (الشكل 43–2). يحدث النزف عند 10–30٪ من المرضى المصابين بالتشمع كل سنة، وينشأ بشكل معتاد من دوالي المري كل هجمة من النزف الدوالي تترافق مع معدل وفيات يصل إلى 30–50٪. يحدث النزف على الأغلب من الدوالي الكبيرة عندما يؤدي التوتر العالي في جدرانها إلى تمزقها. بشكل وصفي يؤدي النزف إلى

اضطراب في الحالة الهيموديناميكية وقد يتظاهر النزف على شكل إقياء دموي، تغوط زفتي، و/أو تغوط دموي (أنظر الفصل 32). ويشاهد بشكل معتاد تأذي في تصنيع عوامل التخثر في الكبد (خلل وظيفة الكبد) ونقص صفيحات (فرط طحالية). في حالات النزف الدوالي، فإن التداخل العلاجي الأول هو الإنعاش الهيموديناميكي باستخدام الغروانيات مثل الدم و/أو البلازما الطازجة المجمدة وحماية الطرق الهوائية/ والدعم بالمنفسة إذا تطلب الأمر. المعالجة الدوائية الحالية تتكون من السوماستاتين أو مماثلاته التركيبية (أوكتريوتيد) وتعطى قبل البدء بإجراء التنظير الهضمي. المعالجة التنظيرية الباطنة تشمل الربط و/أو التصليب لقد أظهرت الأبحاث والدراسات المختلفة أن طريقة المعالجة بالربط هي الأفضل، حيث أن لها أقل معدل لحدوث التأثيرات الجانبية والاختلاطات وهي أسرع الطرق للتحكم بالأوردة النازفة. تعتبر طريقة الدحس tamponade بالبالون (أنبوب سينجيستاكن . بلاكمور، أنبوب لينتون، أو أنبوب مينيسوتا) طريقة مؤقتة وتترك للمرضى الذين تفشل عندهم الإجراءات العلاجية التنظيرية هؤلاء المرضى قد يحتاجون لإجراء تخفيف ضغط بابي إما بواسطة الجراحة أو بوضع تحويلة بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي. بعد السيطرة على الهجمة البدئية للنزف الدوالي، يكون من المناسب اتباع خطوات الوقاية الثانوية وتتضمن: إعطاء حاصرات β غير الانتقائية لوحدها أو مع النيترات مديدة المفعول، و/أو إزالة الدوالي بواسطة أشواط متكررة من الربط.

حديثاً، يوصى بإجراء المسح التنظيري للتعرف على المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف من الدوالي (مثلاً، مرضى الدوالي الكبيرة) وبالتالي يمكن تطبيق ما يسمى الوقاية الأولية. دراسات عديدة اقترحت أن الملامح السريرية قد تساعد في توقع المرضى الذين يحتمل وجود دوالي كبيرة لديهم. (مثلاً، نقص الصفيحات، الحبن، توسع الشعيرات). تعتبر حاصرات β غير الانتقائية (البروبرانول، النادولول) الداء المختار للوقاية الأولية وذلك لأنها تنقص جريان الدم البابي والمقاومة، وبالتالي الضغط البابي. عند المرضى الذين يوجد لديهم مضاد استطباب لإعطاء حاصرات β أو لديهم عدم تحمل لهذه الأدوية، تعتبر النيترات مديدة المفعول (أيزوسوربيد مونونيترات) والربط بواسطة التنظير خيار آخر بديل.

## الحبن

الحبن هو تجمع السوائل بشكل مفرط داخل جوف البريتوان. ورغم أن التشمع هو أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث الحبن، فإن هذه الحالة قد يكون لها العديد من الأسباب المتنوعة الأخرى (الجدول 43-4). إن مدروج الألبومين في المصل والحبن حل محل التصنيف القديم الذي كان يقسم الحبن إلى رشحي ونضحي. المدروج العالي لألبومين المصل . الحبن (>1.1 غم/100 مل) يشير إلى أن السبب هو فرط توتر وريد الباب ولكنه لا يحدد سبب فرط التوتر. يصبح الحبن قابلاً للكشف السريري عندما تصبح كميته أكثر من 500 مل. تحول القرع إلى الأصمية هو العلامة السريرية الأكثر حساسية للحبن، ولكن الإيكو يكشف بسهولة الأحجام الصغيرة من تجمعات السوائل.

التسلسل الدقيق للإحداث المؤدية لحدوث الحبن في التشمع لا يزال موضع جدل. مع ذلك، فإن كلاً من الاحتباس الكلوي الشديد للماء والصوديوم الناجم عن فرط التوتر البابي والتوسع الوعائي الحشوي

الجدول 43-4. أسباب الحبن

| مدروج الألبومين للمصل والحبن | |
|---|---|
| مرتفع: >1.1 غ/100 مل | منخفض: <1.1 غم/100 مل |
| التشمع | السراط البريتواني |
| الاحتقان الكبدي المزمن | سل البريتوان |
| قصور القلب الأيسر | امراض البنكرياس والصفراء |
| تناذر بود . كياري | التناذر الكلائي |
| التهاب التامور الحاصر | |
| التناذر الكلائي | |
| نقائل شديدة للكبد | |
| الوذمة المخاطية | |
| الحبن المختلط | |

يؤدي إلى فرط جريان السوائل إلى البريتوان (نظرية فرط الجريان) ونقص حجم الدم الجائل الفعال الناجم عن توسع الشرايين الجهازية يؤدي إلى تفعيل الأجهزة العصبية الخلطية واحتباس الماء والصوديوم (نظرية نقص الجريان) يلعبان دوراً في حدوث الحبن.

معالجة الحبن تتكون بشكل بدئي من تحديد الصوديوم، ويفضل إلى أقل من 2 غم/يوم. تحديد كمية السوائل يكون ضرورياً في حال وجود نقص صوديوم بالمصل (<125 ميللي مكافئ/لتر). إعطاء السبيرونولاكتون، وهو ضاد ألدوستيرون، بشكل إضافي مع مدرات العروة (مثل الفيروسمايد) فعال عند 90٪ من المرضى. يجب مراقبة الإدرار بشكل جيد، لأن المعالجة المفرطة بالمدرات قد تؤدي إلى اضطراب شاردي (مثل نقص صوديوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم). ونقص الحجم، مما يؤدي لتأذي الوظيفة الكلوية ويعجل بحدوث الاعتلال الدماغي الكبدي. الحبن المعند يحدث عند 10٪ من المرضى المصابين بالتشمع، ويعرف بأنه استمرار وجود الحبن المتوتر رغم المعالجة القصوى بالمدرات (سبيرونولاكتون 400 ملغ/يوم، الفيروسمايد 160 ملغ/يوم) أو حدوث الأزوتيميا أو اضطراب الشوارد رغم أن المريض يتلقى جرعات أقل من الجرعات القصوى للمدرات. المعالجة عند هؤلاء المرضى تتضمن البزل المتكرر لحجوم كبيرة من سائل الحبن (العديد من الأطباء يعطون الألبومين وريدياً أثناء البزل بمعدل 6-8 غم/لتر من سائل الحبن المبزول). التحويلة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي، زرع الكبد، وفي بعض المراكز تحويلة بريتوانية وريدية (Leveen or Denver).

## التهاب البريتوان الجرثومي التلقائي

خمج سائل الحبن، عادة بالجراثيم المعوية (الأمعائيات) أو المكورات الرئوية، قد يحدث عند مرضى التشمع. قد يوجد ارتفاع حرارة، ألم بطني، ومضض، أو قد يكون الخمج صامتاً سريرياً. وقد يعجل بحدوث اعتلال الدماغ الكبدي والقصور الكلوي. يشك بقوة بالتشخيص إذا كان تعداد الكريات البيض ذات النوى متعددة الأشكال في سائل الحبن أكثر من 250/ل، ويمكن تأكيد التشخيص بواسطة الزرع، ويفضل ضمن أنابيب زرع الدم في نفس وقت البزل. المعالجة المعتادة هي إعطاء السيفالوسبورينات من الجيل الثالث لمدة 5 أيام. إعطاء الألبومين

وريدياً أظهر أنه يقلل من معدل حدوث القصور الكلوي ويحسن البقيا لفترة قصيرة. يستطب إعطاء الصادات الوقائية لفترة طويلة عند المرضى الذين لديهم هجمة سابقة من التهاب البريتوان الجرثومي التلقائي، بينما المعالجة الوقائية قصيرة الأمد يجب أن توضع بالحسبان عند مرضى التشمع والحبن المقبولين بالمشفى بسبب نزف هضمي علوي.

## التناذر الكبدي الكلوي

الداء الكبدي الشديد لأي سبب كان قد يختلط بشكل من أشكال القصور الكلوي الوظيفي يدعى التناذر الكبدي الكلوي. وهو يحدث غالباً في حال وجود خلل واضح في وظيفة الكبد التصنيعية والحبن. هذا التناذر يحدث عند 4٪ تقريباً من مرضى الحبن الغير معاوض. وبعض الدراسات أظهرت أن احتمال حدوث هذا التناذر عند المرضى المقبولين بالمشفى لعلاج الحبن قد يصل إلى 30-40٪ خلال سنتين. بشكل وصفي، تكون الكليتان طبيعيتين من الناحية النسيجية، مع إمكانية عودة الوظيفة الكلوية للحالة الطبيعية في حال عودة وظائف الكبد إلى الحالة الطبيعية. تصوير الأوعية أظهر وجود تقبض أوعية قشرية شديد، وهو يعود إلى الحالة الطبيعية عند زرع هذه الكلى عند شخص غير مصاب بالتشمع. خلل الوظيفة الكلوية يتصف بانخفاض معدل الرشح الكبي، شح بول، نقص صوديوم البول (<10 ميللي مكافئ/ل)، رسابة بولية طبيعية، والأزوتيميا، غالباً مع ارتفاع البولة بالدم بشكل غير متناسب مع الكرياتينين. لقد تم وصف نوعين من هذا التناذر. النوع الأول يتصف بحدوث ترقي سريع للقصور الكلوي خلال أسبوعين ويترافق مع إنذار سيئ. أما في النوع الثاني فإن خلل الوظيفة الكلوية يحدث بشكل بطيء ويترافق مع إنذار أفضل. نقص الوظيفة الكلوية غالباً ما يتلو واحداً من الأحداث الثلاثة التالية عند مريض التشمع والحبن: الخمج، المحاولات العنيفة لإنقاص الحبن بواسطة المدرات، أو بزل كميات كبيرة من الحبن.

التناذر الكبدي الكلوي عادة ما يكون مترقياً ومميتاً، مع معدل وفيات يصل إلى 95٪. ويجب أن يشخص فقط بعد استنزاف حجم المصل (وهو سبب شائع للأزوتيميا القابلة للعكس، ما قبل الكلوية عند مرضى التشمع، خاصة عند استخدام المدرات) ونفي الأشكال الأخرى للأذية الكلوية الحادة.

مماثلات الفازوبريسين مثل أورينبريسين والتحويلة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي ذكر أنها تحافظ على أو تحسن الوظيفة الكلوية، ولكن في الوقت الحاضر أصبح زرع الكبد المعالجة المقبولة للتناذر الكبدي الكلوي.

## اعتلال الدماغ الكبدي

اعتلال الدماغ الكبدي (يدعى أيضاً السبات الكبدي، أو اعتلال الدماغ البابي الجهازي) هو تناذر مركب عصبي نفسي قد يكون اختلاطاً للداء الكبدي المتقدم و/أو التشكل المفرط للروادف البابية الجهازية (التحويلات). لقد تم تمييز نوعين رئيسيين لاعتلال الدماغ الكبدي وهما: الحاد والمزمن.

اعتلال الدماغ الكبدي الحاد يحدث عادة في حالات القصور الكبدي الخاطف. الوذمة الدماغية تلعب دوراً أكثر أهمية في هذه الحالة. السبات شائع ومعدل الوفيات مرتفع بشدة (أنظر الفصل 42). *أما اعتلال الدماغ الكبدي المزمن* فإنه عادة ما يحدث مع أمراض الكبد المزمنة، ويتظاهر بشكل شائع على هيئة اضطراب مخاتل في الوظيفة العصبية وهو غالباً قابل للتراجع.

إمراضية الاعتلال الدماغي الكبدي يعتقد أنها تتعلق بالإزالة الكبدية غير الكافية للمركبات النيتروجينية السائدة أو غيرها من السموم المتناولة أو المتشكلة في السبيل المعدي المعوي. الأمونيا المشتقة من كل من إزالة الأمين للحموض الأمينية والحلمهة الجرثومية للمركبات النيتروجينية في المعي، اتهمت في إمراضية الاعتلال الدماغي الكبدي، ولكن مستواها بالدم يتماشى بشكل ضعيف مع وجود أو درجة الاعتلال الدماغي لقد تم تحري العديد من العوامل المتهمة بالمساهمة في الاعتلال الدماغي الكبدي. نذكر منها غاما أمينوبوتيريك أسيد، الميركابتان، الحموض الدسمة قصيرة السلسلة، المركبات الشبيهة بالبنزوديازيبين، عدم التوازن ما بين السلسلة المتفرعة بالمصل والحموض الأمينية العطرية، تبدل استقلاب المخ (تأذي فعالية ‎Na+, K+-ATPase‎)، عوز الزنك، وترسب المنغنيز في العقد القاعدية.

الملامح السريرية لاعتلال الدماغ الكبدي تتضمن اضطراب الوظائف العصبية العليا (مثل: اضطرابات الشخصية والتفكير، الخرف، عدم القدرة على نسخ مخطط سهل [اللاأدائية البنائية]، اضطراب الوعي)، اضطرابات الوظيفة العضلية العصبية (مثل: اللاثباتية، فرط المنعكسات، الرمع العضلي)، ونادراً تناذر شبيه بداء باركنسون وشلل سفلي مترقي. واحد من التظاهرات الباكرة هو التغير في الدورة الطبيعية للنوم والاستيقاظ. يقسم الاعتلال الدماغي الكبدي عادة إلى مراحل تبعاً لشدته (الجدول 43-5) يجب أن يوضع بالتشخيص التفريقي للاعتلال الدماغي الكبدي كل من نقص سكر الدم، الورم الدموي تحت الجافية، التهاب السحايا، والجرعات الدوائية المفرطة.

الجدول 43-5. مراحل الاعتلال الدماغي الكبدي

| المرحلة* | التظاهرات السريرية |
|---|---|
| I | الخمول<br>التململ<br>اضطراب نظم النوم<br>بطء التفكير<br>تأذي القدرة الحسابية<br>تأذي القدرة على الكتابة باليد |
| II | الوسن<br>النعاس<br>عدم التوجه<br>اللاثباتية |
| III | الذهول<br>منعكسات مفرطة الفعالية، استجابة أخمصية باسطة |
| V | السبات (الاستجابة للمنبهات المؤلمة فقط) |

* المرحلة 0 من اعتلال الدماغ تستخدم لوصف التأذي تحت السريري في وظيفة التفكير

### المعالجة

معالجة الاعتلال الدماغي الكبدي تقوم على معرفة ومعالجة العوامل المؤهبة، الحظر قصير الأمد للحمية البروتينية، الإقلال من وإزالة الركائز لتشكيل المركبات النيتروجينية، ومنع انتشار الأمونيا من الأمعاء.

الجدول 43-6يلخص عدداً من العوامل الهامة والتي قد تساهم أو تفاقم بشدة الاعتلال الدماغي الكبدي عند مرضى الداء الكبدي الشديد. النزف المعدي المعوي وزيادة تناول البروتين قد يقدمان ركائز متزايدة من أجل التشكيل الجرثومي أو الاستقلابي لمركبات النيتروجين والتي تحدث الاعتلال الدماغي. المرضى المؤهبين لحدوث الاعتلال الدماغي الكبدي لديهم حساسية متزايدة للأدوية التي تثبط الجهاز العصبي المركزي، واستخدام هذه الأدوية يجب اجتنابه عند هؤلاء المرضى. حظر البروتينات يمكن اللجوء إليه عند مرضى الاعتلال الدماغي الشديد، ولكن الحظر طويل الأمد يترافق مع سوء تغذية شديد. المعالجة بالمستحضرات الحاوية على الحموض الأمينية متفرعة السلسلة أظهرت أنها غير مفيدة في تحسين الاعتلال الدماغي أو معدل الوفيات. الإنقاص والإقلال من ركائز المركبات النيتروجينية يمكن أن يتحقق بواسطة إعطاء الرحضات واستخدام الصادات الحيوية التي تقلل من الجراثيم الكولونية (مثل: النيومايسين والميترونيدازول)، السكريات الثنائية غير المتصة (مثل: اللاكتولوز) تتخمر إلى حموض عضوية بواسطة الجراثيم الكولونية، مما يقلل من PH البراز واحتباس الأمونيا في الكولون، وبالتالي يمنع انتشارها.

## التناذر الكبدي الرئوي

التناذر الكبدي الرئوي هو من الحالات المرضية التي ازداد تشخيصها حالياً (عند 10-15٪ من مرضى التشمع) ويتصف بوجود اضطرابات في الأكسجةالشريانية عند مرضى الداء الكبدي المزمن و/أو فرط توتر وريد الباب. الفيزيولوجية المرضية لهذا التناذر تشمل التوسع الوعائي داخل الرئة مع غياب التخرب في البنية المعمارية. يتم تحري التوسعات الوعائية داخل الرئة بواسطة إيكو القلب المتباين، والذي يظهر رؤية متأخرة للفقاعات الصغيرة في حجرات القلب الأيسر. التوسع الوعائي يؤدي إلى انتقال الأكسجين من الأسناخ إلى الجريان المركزي لكريات الدم الحمراء في الشعيرات الدموية، وينجم عن ذلك تحويلة وظيفية داخل الرئة من الأيمن للأيسر تتحسن عند إعطاء الأكسجين 100٪. التظاهرات السريرية تتراوح ما بين اضطرابات تحت سريرية في تبادل الغاز إلى نقص أكسجة واضح يؤدي إلى ضيق النفس أثناء الراحة. المرضى غالباً ما يحتاجون دعم بالأكسجين ولديهم تحدد واضح في نشاطاتهم المتعلقة بالفعاليات اليومية المعتادة. لا توجد معالجة دوائية مثبتة حتى الآن. وكما في التناذر الكبدي الكلوي، فإن التناذر الكبدي الرئوي هو اضطراب وظيفي يتراجع عند معظم المرضى بعد إجراء زرع كبد.

**الجدول 43-6. الاعتلال الدماغي الكبدي العوامل المؤهبة**

- النزف المعدي المعوي.
- زيادة البروتين في الحمية.
- الإمساك.
- الإنتان.
- الأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي (البنزوديازيبين، الأفيونات، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة).
- تدهور الوظيفة الكبدية.
- نقص بوتاسيوم الدم: غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.
- الآزوتيميا: غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.
- القلاء: غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.
- نقص الحجم: غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.

## سرطان الخلايا الكبدية

إن سرطان الخلايا الكبدية وعلاقته مع التشمع تم مناقشته في الفصل 44.

## زرع الكبد

يعتبر زرع الكبد من الإجراءات عالية النجاح عند المرضى المصابين بأمراض الكبد المترقية، المتقدمة، وغير القابلة للعلاج. التقدم الحاصل في التقنيات الجراحية والعناية الداعمة، استخدام السيكلوسبورين والتاكروليموس لتثبيط المناعة، والاختيار الدقيق للمرضى، كلها أدت إلى النتائج الممتازة لزرع الكبد. حوالي 70-80٪ من المرضى المجرى لهم زرع كبد يعيشون على الأقل 3 سنوات، عادة مع نوعية جيدة للحياة. أشيع استطبابات زرع الكبد في الولايات المتحدة هو الداء الكبدي المزمن الناجم عن الإنتان بالتهاب الكبد الفيروسي C. من أمراض الكبد الأخرى التي تستدعي إجراء زرع كبد نذكر التشمع الكبدي بسبب الداء الكبدي الكحولي، التهاب الكبد المناعي الذاتي، التشمع الصفراوي البدئي، والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. المرضى المصابين بالتهاب الكبد B مؤهلين لإجراء زرع كبد إذا كان بالإمكان إعطاءهم الغلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد B أو مماثلات النيوكليوزيد (مثل: لاميفودين Lamivudine) لتساعد في الوقاية من النكس. تم الحصول على نتائج ممتازة أيضاً عند المرضى المختارين المصابين بقصور كبدي خاطف (أنظر الفصل 42). زرع الكبد في الأمراض الكبدية الصفراوية الخبيثة أقل نجاحاً بسبب نكس المرض في الكبد المزروع.

توقيت زرع الكبد يواجه تحدياً خاصاً بسبب قلة توافر المتبرعين بالأعضاء. يتم حالياً تقييم الأجهزة الداعمة للكبد بشكل مؤقت ريثما يتوافر المتبرع المناسب. في الوقت الحالي: الشبكة المتحدة لتبادل الأعضاء قبلت نظام داء الكبد في المراحل الأخيرة (MELD) لتقرير توزيع الأعضاء. هذا النظام يتكون من نمط إنذاري يتوقع معدل الوفيات تبعاً لعدد من المتغيرات السريرية والمخبرية المختارة، لذلك يعطي الأفضلية عند توافر الأعضاء. للمرضى المصابين بداء في المراحل المتقدمة والذين يتوقع معدل وفيات عالي لديهم.

## آمال مرتقبة في المستقبل

يجري في الوقت الحاضر العديد من الأبحاث المثيرة للاهتمام والتي قد تؤثر على العناية بمرضى التشمع. وهذا يتضمن:

- حدوث تطور في المعالجة الفعالة المضادة للتليف.
- استخدام الوسائل غير الباضعة لتحديد توتر وريد الباب واستخدامها لتوجيه المعالجة الدوائية و/أو التنظيرية لدوالي المري والمعدة.
- التحسن المستمر في التقنيات الجراحية لزرع الكبد، متضمناً الزرع من المتبرعين الأقارب الأحياء.
- التركيز المتزايد على الوقاية من تطورات واختلاطات التهاب الكبد المزمن، بما في ذلك تثقيف المريض، اللقاحات، الحمية المناسبة، والمسح بحثاً عن الدوالي وسرطانة الخلايا الكبدية.

VII

الفصل 44

# أمراض الكبد التنشؤية، الارتشاحية، والوعائية

في هذا الفصل سوف نقدم مراجعة موجزة لتشؤات الكبد والخراجات الكبدية. يليها مناقشة مختصرة للمقاربات التشخيصية لهذه الآفات. ثم سنقوم بوصف الآفات الارتشاحية والوعائية للكبد مثل الحبيبومات وتناذر بود-كياري.

## التنشؤات الكبدية

يمكن تقسيم التنشؤات الكبدية إلى ثلاثة مجموعات: (1) التنشؤات السليمة، (2) سرطانة الخلية الكبدية، (3) النقائل الورمية للكبد.

### التنشؤات السليمة

الآفات التنشؤية السليمة تتضمن الأورام الوعائية، الأورام الغدية للخلايا الكبدية، فرط التنسج للعقيدات التجددية، فرط التنسج العقيدي البؤري، وأورام اللحمة المتوسطة (نادرة) (مثل: الأورام الليفية، الشحمية، العضلية الملساء).

تعتبر الأورام الوعائية الدموية أشيع تنشؤات اللحمة المتوسطة في الكبد، ومعدل انتشارها عند عموم السكان يبلغ 2-5٪. عادة ما تكشف بالصدفة وعلى الاغلب تكون مفردة وتتوضع في الفص الأيمن للكبد. الآفات الكبيرة قد تحدث ألما في المراق الأيمن (بشكل وصفي الأكبر من 5سم) وذلك بسبب حدوث النزف داخل الورم والتخثر. في بعض الحالات النادرة، يحدث انصباب دموي حاد عفوي إلى البريتوان. التشخيص يتم بسهولة عند مشاهدة آفات عالية الصدى أثناء التصوير بالإيكو تتماشى مع الآفات التي تتعزز بالمحيط والتي في الواقع تمتلئ بشكل تام أثناء التصوير المقطعي المحوسب الحركي، التصوير بالمرنان يظهر إشارة عالية الكثافة عند الصور بالزمن الثاني T2 (الاختبار الأكثر حساسية)، أو عند إجراء الومضان باستخدام كريات الدم الحمراء الموسومة بالتكنيتيوم 99m (الاختبار الأكثر نوعية) حيث يظهر احتباس المادة نظيرة المشعة ضمن الورم. المعالجة عادة غير ضرورية للآفات الأصغر من 5سم. في الآفات الأكبر حجماً المراقبة اللصيقة و/أو الاستئصال الانتقائي هما الخيار العلاجي. الآفات العرضية قد يتم معالجتها بالتصميم، الفصع enucleation، الاستئصال، وفي الحالات الشديدة الزرع (آفات كبيرة غير قابلة للاستئصال أو آفات متعددة).

تشاهد الأورام الغدية Adenomas بشكل سائد عند النساء في سن الإنجاب، وتترافق مع استخدام مانعات الحمل الفموية الحاوية على الاستروجين، وقد يزداد حجمها أثناء الحمل. عند الرجال، حدوث هذه الأورام الغدية يترافق بشكل وثيق مع استخدام الستيروئيدات البانية. وهي عادة ما تكشف بالصدفة، ولكن المرضى قد يكون لديهم علامات أو أعراض كتلة بالبطن والتي يمكن أن تنزف بشكل تلقائي أثناء الحمل أو الحيض أو ما بعد الضهي، مما يؤدي لحدوث الصدمة ويستدعي إجراء استئصال جراحي. تتكون الأورام الغدية من خلايا كبدية طبيعية بدون مسارات بابية وخلايا كوبفر. يتم التشخيص عند رؤية بقعة باردة أثناء إجراء الومضان باستخدام التكنيتيوم 99m بالكبريت الغرواني. (ناجمة عن غياب خلايا كوبفر)، أو عند رؤية آفة وعائية أثناء تصوير الأوعية. المظهر الذي يبدو أثناء التصوير بالإيكو، الطبقي المحوري، والمرنان يكون غير نوعي، ولكن من الصفات المميزة هي وجود محفظة محددة بشكل واضح. تدبير الأورام الغدية اللاعرضية لا يزال موضع اختلاف، مع ذلك، وبسبب احتمال حدوث التمزق والتحول للخبث، فإنه قد يجرى استئصال انتقائي قطعي للكبد. يمكن اللجوء لفترة من المراقبة في حال كان بالإمكان إيقاف مانعات الحمل الفموية وتمت المتابعة الدورية بالتصوير لمراقبة تراجع هذا الورم الغدي.

### سرطانة الخلية الكبدية

تعتبر سرطانة الخلية الكبدية من السرطانات النادرة في الولايات المتحدة لأنها تشكل أقل من 2.5٪ من مجمل الخباثات التي تصيب الأمريكيين. الدراسات الوبائية الحديثة، أظهرت وجود زيادة نسبية بمقدار 71٪ في معدل الحدوث المتعلق بالعمر لهذه الخباثات خلال ال 20 سنة الماضية. في بعض المناطق من العالم مثل أجزاء من أفريقيا، الصين، اليابان، وجنوب شرق أسيا تعتبر هذه السرطانات من أشيع الخباثات وتعد من الأسباب الهامة لحدوث الوفيات، خاصة عند الرجال ذوي الأعمار المتوسطة. سرطانة الخلية الكبدية غالباً ما تنشأ في الكبد المصاب بالتشمع وتترافق بشكل وثيق مع التهاب الكبد المزمن بالفيروس B أو C. إن DNA فيروس التهاب الكبد B وجد أنه يندمج مع مجين genome خلايا المضيف، وهناك يقوم بتعطيل المورثات الكابحة للورم و/أو تنشيط المورثات الورمية oncogenes. إن ظهور لقاح التهاب الكبد B وانتشاره الواسع بدأ في الإقلال من معدل حدوث هذا المرض. وعلى الرغم من أن التهاب الكبد C تم التعرف عليه بشكل جيد إلا أن عوامل الخطورة لحدوث سرطان الخلية الكبدية، والآلية الفيزيولوجية المرضية الحقيقية لحدوث الورم لا تزال

غير مفهومة بشكل جيد. إن خطورة حدوث سرطان الخلية الكبدية تكون منخفضة في التشمع الصفراوي البدئي وداء ويلسون. ومتوسطة في التشمع الناجم عن إدمان الكحول. ومرتفعة في داء الصباغ الدموي. عوامل الخطورة الأخرى لحدوث سرطان الخلية الكبدية والتظاهرات السريرية لهذا المرض تم تلخيصهم في الجدول 44-1. تقنيات التصوير المستخدمة حالياً لتحري سرطان الخلية الكبدية والمظاهر الأكثر شيوعاً لهذا الورم تم تلخيصها في الجدول 44-2. قد يكون من الضروري الحصول على عينات نسيجية من أجل تأكيد التشخيص في بعض الحالات، ولكنه قد يكون غير ضروري في حال وجود الخصائص المميزة السريرية والشعاعية والمترافقة مع ارتفاع في قيم α فيتوبروتئين في المصل. تشخيص الأورام الصغيرة، القابلة للعلاج، ممكن بواسطة برامج المسح المكثفة والتي تستدعي إجراء دراسات تصويرية وعيار مستوى α فيتوبروتيئين بالمصل. على الرغم من أن النتائج طويلة الأمد.

**الجدول 44-1. سرطانة الخلية الكبدية**

**معدل الحدوث**

**من 1-7 لكل 100.000 إلى أكثر من 100 لكل 100.000 في مناطق الخطورة العالية**

**الجنس**

**رجحان للذكور بنسبة 1:4 إلى 1:8**

**المرافقات**

**الإنتان بالتهاب الكبد الفيروسي B المزمن**

**الإنتان بالتهاب الكبد الفيروسي C المزمن**

**الصباغ الدموي (مع التشمع)**

**التشمع (الكحولي، خفي المنشأ)**

**تناول الأفلاتوكسين**

**عوز $\alpha_1$ أنتي تريبسين**

**إعطاء الأندروجينات**

**التظاهرات السريرية الشائعة**

**الألم البطني**

**كتلة بالبطن**

**نقص الوزن**

**تدهور وظيفة الكبد**

**التظاهرات غير المعتادة**

**الحبن المدمى**

**الصمات الورمية (الرئة)**

**اليرقان**

**انسداد الوريد الكبدي أو البابي**

**تأثيرات استقلابية**

**- كثرة الحمر**

**- فرط كلس الدم**

**- فرط كوليستيرول الدم**

**- نقص سكر الدم**

**- التثدي**

**- الأنثنات**

**- البورفيريا المكتسبة**

**الموجودات السريرية/المخبرية**

**لغط bruit كبدي أو احتكاك Friction rub**

**عيار α فيتوبروتيئين بالمصل >400 نانوغرام/مل.**

**الجدول 44-2. صفات سرطان الخلية الكبدية عند التصوير بالإيكو، الطبقي المحوري، والمرنان:**

**الإيكو**

آفة كتلية عادة ناقصة الصدى

**التصوير المقطعي المحوسب الحركي**

الطور الشرياني: يتعزز الورم بسرعة

الطور الوريدي: زوال التعزيز بسرعة في الورم مقارنة مع البارانشيم المجاور

**المرنان**

**الصورة في الزمن الأول T1: ناقصة الكثافة**

**الصورة في الزمن الثاني T2: عالية الكثافة**

**بعد إعطاء الغادولينيوم: تزداد كثافة الورم**

والكلفة لهذه الاستراتيجية لا تزال غير واضحة. المرضى الذين لديهم تشمع معاوض بشكل جيد قد يجرى لهم استئصال جراحي أو زرع كبد، بينما مرضى التشمع المتقدم فلابد من التفكير بإجراء زرع كبد لديهم. الخيارات غير الجراحية تتضمن الحقن عبر الجلد للإيثانول، التصميم الكيماوي عبر الشرايين، والمعالجة الشعاعية. معظم المرضى يراجعون بداء واسع الانتشار، متعدد البؤر غالباً ومتوسط الحياة منذ وضع التشخيص لا يتجاوز 6 أشهر.

الخباثات الكبدية الخلوية البدنية الأخرى تتضمن سرطان الطرق الصفراوية، الغرن الوعائي (له علاقة بالتعرض لكلور الفينيل، الزرنيخ، الثور وتراست) الورم الأرومي الكبدي Hepatoblastoma (أشيع الأورام الكبدية عند الأطفال) والسرطانة الغدية الكيسية.

## النقائل الورمية إلى الكبد

تشكل النقائل الورمية إلى الكبد معظم الكتل الكبدية في الولايات المتحدة وهي حسب الشيوع بالترتيب التناقصي تنشأ من الرئة، الكولون، البنكرياس، الثدي، المعدة، مكان بدئي مجهول، المبيض، الموثة، والمرارة.

## خراجات الكبد

تعتبر خراجات الكبد القيحية والزحارية من الآفات الكتلية الهامة بالكبد. وعلى عكس التنشؤات الكبدية، تتظاهر الخراجات غالباً على شكل مرض حموي febrile حاد مترافق مع ألم في المراق الأيمن. يمكن تحديد مكان الآفة بواسطة الومضان بالنظائر المشعة، الإيكو، أو الطبقي المحوري. التظاهرات السريرية، التشخيص، والمعالجة لهذه الآفات تم مناقشتها في الفصل 101.

## المقاربة التشخيصية لآفات الكبد

التظاهرات السريرية للمريض ووجود عوامل الخطورة النوعية والأمراض المرافقة تساعد في توجيه المقاربة التشخيصية للكتلة الكبدية. بشكل عام، يعتبر التصوير بالإيكو أول الاستقصاءات التي تتطلب

للمريض لأنه غير مكلف، غير باضع، ومفيد في التفريق ما بين الأورام الكيسية والصلبة. في حال تشخيص وجود ورم صلب فإنه يصبح من الضروري إجراء استقصاءات إضافية مثل التصوير الطبقي المحوري، المرنان، ومضان كريات الدم الحمراء أو تصوير الأوعية لأن هذه الدراسات قد تظهر الملامح المميزة للأورام الوعائية، الأورام الغدية، و/أو سرطان الخلية الكبدية. غالباً ما تكون هذه الاختبارات غير مشخصة ويستدعي الأمر الحصول على عينات نسيجية من أجل الدراسة وتأكيد التشخيص. هذه العينات يمكن أن يتم الحصول عليها بواسطة الخزعة عبر الجلد بتوجيه الإيكو أو الطبقي المحوري أو أثناء تنظير البطن.

## الأمراض الارتشاحية في الكبد

### أمراض الكبد الحبيبومية

الحبيبومات الكبدية شائعة، وتشاهد في 2-10٪ من الخزعات المأخوذة من الكبد. غالباً بالترافق مع ارتفاع قيم الفوسفاتاز القلوية بالمصل. مع ذلك، نادراً ما تعتبر من الموجودات النوعية ولقد ذكر أنها تترافق مع العديد من الأمراض الجهازية والخمجية، الاضطرابات الكبدية الصفراوية، الأدوية، والسموم، بعضها تم تعداده في الجدول 44-3. وعلى الرغم من أن الحبيبومات تعتبر موجودات غير نوعية، فإنه في بعض الأحيان يمكن مشاهدة بعض الصفات النوعية، مثل العصيات المقاومة للحمض في السل بويضات في داء المنشق المنشقات (البلهارسيا) يرقات في داء السهميات، وحبيبات مزدوجة الكسر في حبيبومات النشاء، التالك، أو السيليكون. التشخيص التفريقي للحبيبومات الكبدية هو واحد من أكثر المواضيع انتشاراً في الطب، وخطة العمل تتطلب اهتماماً دقيقاً بتفاصيل القصة، الفحص السريري، والفحوص المخبرية. في الحقيقة، 10-20٪ من المرضى لا يعرف لديهم سبب واضح لتشكل الحبيبومات بالرغم من الاستقصاءات الموسعة. مجموعة من هؤلاء المرضى لديهم تناذر يتكون من ارتفاع الحرارة، ضخامة كبدية، وحبيبومات كبدية، وتستجيب هذه الحالة للمعالجة بالستيروئيدات وتدعى بالداء الكبدي الحبيبومي أو التهاب الكبد الحبيبومي. هؤلاء المرضى من المحتمل أن يكونوا مصابين بالغرناوية (الساركوئيد).

خزعة الكبد (والزرع، خاصة الجراثيم المقاومة للحمض) لها قيمة كبيرة في تشخيص الغرناوية، السل الدخني، وداء النوسجات المنتشرة، لأن كل هؤلاء المرضى المصابين بهذه الاضطرابات لديهم بالحقيقة حبيبومات كبدية. الحبيبومات المميزة تشاهد عند العديد من المرضى المصابين بالتشمع الصفراوي البدئي. وقد تكون الحبيبومات المفتاح الأول لتشخيص داء هودجكن.

### الأمراض الارتشاحية الأخرى

في بعض الأحيان قد تتظاهر النقائل والأخماج على شكل آفات ارتشاحية بدلاً من آفات كتلية. وبشكل أقل شيوعاً أمراض مثل الداء النشواني الجهازي، أمراض خزن الغليكوجين، اللمفوما، تناذر فرط الحمضات، تناذر كثرة اللمفاويات المرتشحة المنتشر، داء النوسجات، الحبيبومات الصفراوية، الأورام الكاذبة الالتهابية.

**الجدول 44-3 ـ الأمراض المترافقة مع حبيبومات كبدية**

- **الأخماج**
  - ***الجراثيم، الملتويات***
  - الخمج بالسل والمتفطرات غير النموذجية
  - التولاريميا
  - داء البروسيلات
  - الجذام
  - الزهري
  - داء ويبل
  - داء الليستريا
  - ***الفيروسات***
  - كثرة الوحيدات الخمجية
  - الإنتان بالحمة مضخمة الخلايا
  - ***الريكتسيا***
  - حمى Q
  - ***الفطور***
  - الفطار الكرواني
  - داء النوسجات
  - داء المستخفيات
  - داء الشعيات
  - داء الرشاشيات
  - داء النوكارديا
  - ***الطفيليات***
  - داء المنشقات
  - متفرع الخصية
  - داء السهميات
  - الإسكاريس
  - داء المقوسات
  - الزحار
- **الاضطرابات الكبدية الصفراوية**
  - التشمع الصفراوي البدئي
  - التهاب الكبد الحبيبومي
  - المجازة الصائمية الدقاقية
- **الاضطرابات الجهازية**
  - الغرناوية (الساركوئيد)
  - الورام الحبيبي لويغنر
  - أمراض الأمعاء الالتهابية
  - داء هودجكن
  - اللمفوما
- **الأدوية/السموم**
  - البريلليوم
  - المواد الأجنبية المحقونة (مثل: النشا، السيليكون، التالك)
  - الفينيل بوتازون
  - α- ميثيل دوبا
  - البروكائين أميد
  - ألوبيورينول
  - الفينيتوئين
  - النتروفورانتوئين
  - الهيدرالازين

## الأمراض الوعائية للكبد

اضطرابات الأوعية الكبدية غير شائعة وتتضمن خثار وريد الباب، خثار الوريد الكبدي (تناذر بود - كياري) والداء الانسدادي للأوردة. المريض المصاب عادة ما يراجع بفرط توتر وريد الباب مع أو بدون خلل مرافق في وظيفة الكبد.

الخثار الوريدي البابي قد يحدث بعد رضوض البطن، إنتان الوريد السري والخراجات عند حديث الولادة، والأمراض الالتهابية (مثل: التهاب البنكرياس) أو بالترافق مع التشمع أو حالة فرط التخثر. في معظم الحالات، خاصة عند الأطفال، يكون السبب غير معروف. هذا المرض يؤدي لحدوث تظاهرات فرط توتر وريد الباب (انظر الفصل 43) مع ذلك، البنية النسيجية للكبد تكون طبيعية عادة. يتم وضع التشخيص بواسطة تصوير الأوعية، ولكن الإيكو دوبلر قد يكشف وجود خثرة مولدة للصدى، دوران رادف بالقرب من باب الكبد وضخامة طحال. في حالات خثار وريد الباب طويلة الأمد تتشكل قنوات وريدية ملتوية ضمن الخثرة مما يؤدي لحدوث الشكل الكهفي. يمكن محاولة إجراء حل للخثرة في حال خثار وريد الباب الحاد. وعلى الرغم من عدم الاتفاق، فإنه يمكن إعطاء معالجة مضادة للتخثر لفترة طويلة عند مرضى الخثار المزمن التالي لحالة فرط القابلية للتخثر. النزف الدوالي يتم تدبيره بواسطة الإجراءات التنظيرية. المعالجة الوقائية بحاصرات β للوقاية من نزف الدوالي قد تنقص من الالتهاب البابي، ولها القدرة على نشر الخثرات وهي بشكل عام غير موصى باستخدامها: في حال فشل المعالجة التنظيرية، التدبير الجراحي بإجراء تحويلات بابية جهازية قد يكون هو الحل، ولكنه إجراء صعب غالباً بسبب عدم وجود أوعية سالكة مناسبة.

تناذر بود - كياري يترافق مع مرض دموي (مثل: كثرة الحمر الحقيقية، البيلة الخضابية الليلية الإنتيابية، الاضطرابات التكاثرية النقوية)، الأورام، الحمل، استخدام مانعات الحمل الفموية، حالات فرط قابلية التخثر الأخرى، الرضوض البطنية، الوترات الخلقية في الوريد الأجوف. المرض قد يتظاهر بشكل حاد كألم في الربع العلوي الأيمن للبطن، ضخامة كبدية، والحبن. بينما الشكل المزمن يتظاهر بفرط توتر وريد الباب. الإيكو دوبلر قد يظهر وجود نقص أو غياب لجريان الدم في الوريد الكبدي، وأثناء تصوير الأوعية يتظاهر على شكل عدم المقدرة على قثطرة أو إظهار الأوردة الكبدية. تصوير الأوردة يظهر نمط مميز يدعى الوترة العنكبوتية وذلك بسبب الأوعية الرادفة، وقد يبدو الوريد الأجوف السفلي مضغوطاً بسبب الضخامة الكبدية أو زيادة حجم الفص المذنب. خزعة الكبد، تظهر وجود تنخر في مراكز الفصيصات. وعلى الرغم من أن ارتفاع البيلروبين والترانس أميناز في المصل قد يكون معتدلاً، فإن وظيفة الكبد غالباً ما تكون سيئة ومعدل الوفاة يصل إلى 40-90٪. حل الخثرات التي يليها معالجة مضادة للتخثر قد تكون مفيدة عند المرضى المختارين (المرضى الذين يراجعون بشكل باكر بعد ظهور الأعراض). مع ذلك فإن التحويلة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي، والتحويلة البابية الجهازية الجانبية الجانبية والمجراة لتخفيف الاحتقان الكبدي، قد تحسن من البقيا، وكذلك فإن زرع الكبد قد يكون شافياً.

الداء الانسدادي للأوردة يتصف باليرقان، ضخامة كبدية مؤلمة، واحتباس السوائل والذي يحدث بعد المعالجة المنقصة للخلايا قبل إجراء زرع لنقي العظم أو كنتيجة للأدوية والمستحضرات العشبية (مثل: الأزاثيوبرين، قلويدات البيروليزيدين). التشخيص يتم بواسطة خزعة الكبد. التظاهرات السريرية قد تكون مترقية بسرعة وقد تؤدي للوفاة عند 20-25٪ من المرضى. لقد تمت محاولة العلاج بالهيبارين، منشط البلازمينوجين النسيجي، مضاد الثرومبين III، الديفيبروتيد، والغلوتامين مع فيتامين E، على الرغم من أن فعاليتها لم تثبت بشكل واضح.

### آمال مرتقبة في المستقبل

الأبحاث الجارية في الوقت الحاضر لتحسين كشف ومعالجة أورام الكبد، تتضمن:

- الوقاية من سرطان الخلية الكبدية عبر معالجة نوعية تهدف للوقاية من الداء الكبدي البدئي (مثل: لقاح التهاب الكبد B) والتطبيق الباكر للمعالجة النوعية بقصد الوقاية من ترقي الداء الكبدي (مثل: المعالجة المضادة للفيروسات).
- التطور الحاصل في فهم إمراضية سرطان الخلية الكبدية والتطور الحاصل في الخيارات العلاجية الفعالة.
- التطور في تقنيات التصوير واستخدام المواد الظليلة الحديثة لتحسين كشف الخباثات الكبدية.
- تنفيذ استراتيجيات مسح غير مكلفة من أجل سرطان الخلية الكبدية.

VII

الفصل 45

# اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية

الدور الرئيسي للطرق الصفراوية والمرارة هو نقل الصفراء إلى الأمعاء، وهذه الصفراء بدورها أساسية من أجل هضم الدهون. أمراض المرارة والطرق الصفراوية تعتبر أكثر أنواع البلاء شيوعاً في الجنس البشري. في هذا الفصل سنناقش اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية الأكثر شيوعاً، مع التركيز على التحصي الصفراوي. يمكن العودة إلى الفصل 40 من أجل مناقشة مفصلة عن استقلاب البيلروبين والمقاربة التشخيصية لليرقان، وإلى الفصل 33 من أجل مراجعة التقنيات التصويرية المختلفة المستخدمة لدراسة الطرق الصفراوية.

## التشريح والفيزيولوجية الطبيعية للطرق الصفراوية

الشكل 45-1 يوضح التشريح الطبيعي للكبد والطرق الصفراوية. الكبد ينتج يومياً 500-1500 مل من الصفراء. هذه الصفراء تمر عبر القنيات إلى القنوات الصفراوية الكبدية ومن ثم إلى القناة الجامعة. التقلص التوتري لمعصرة أودي المتوضعة في منطقة مجل فاتر، أثناء الصيام يؤدي لتحويل نصف الصفراء تقريباً عبر القناة المرارية إلى المرارة، حيث يتم هناك تخزينها وتكثيفها. الكولي سيستوكينين، الذي يتحرر بعد تناول الطعام يحدث تقلص في معصرة أودي ثم ارتخاء مما يسمح بمرور دفعات من الصفراء، الغنية بالحموض الصفراوية إلى الأمعاء. الحموض الصفراوية، وهي جزيئات منظفة تحوي كلاً من الأجزاء الذوابة بالماء والذوابة بالدهن، تقوم بنقل الفوسفو ليبيدات والكوليستيرول من الكبد إلى الأمعاء، حيث يحدث هناك إفراغ بواسطة البراز للكوليستيرول (أنظر الفصل 40، الشكل 40-1). في لمعة الأمعاء تذيب الحموض الصفراوية الدهون وتحرض بدء عملية هضمها وامتصاصها. الحموض الصفراوية يتم إعادة امتصاص معظمها بشكل فعال بواسطة مخاطية الأمعاء الدقيقة، وخصوصاً في القسم النهائي من الدقاق وتعود للكبد من أجل إعادة الإفراغ وتدعى هذه العملية الدوران المعوي الكبدي.

## الحصيات الصفراوية (التحصي الصفراوي)

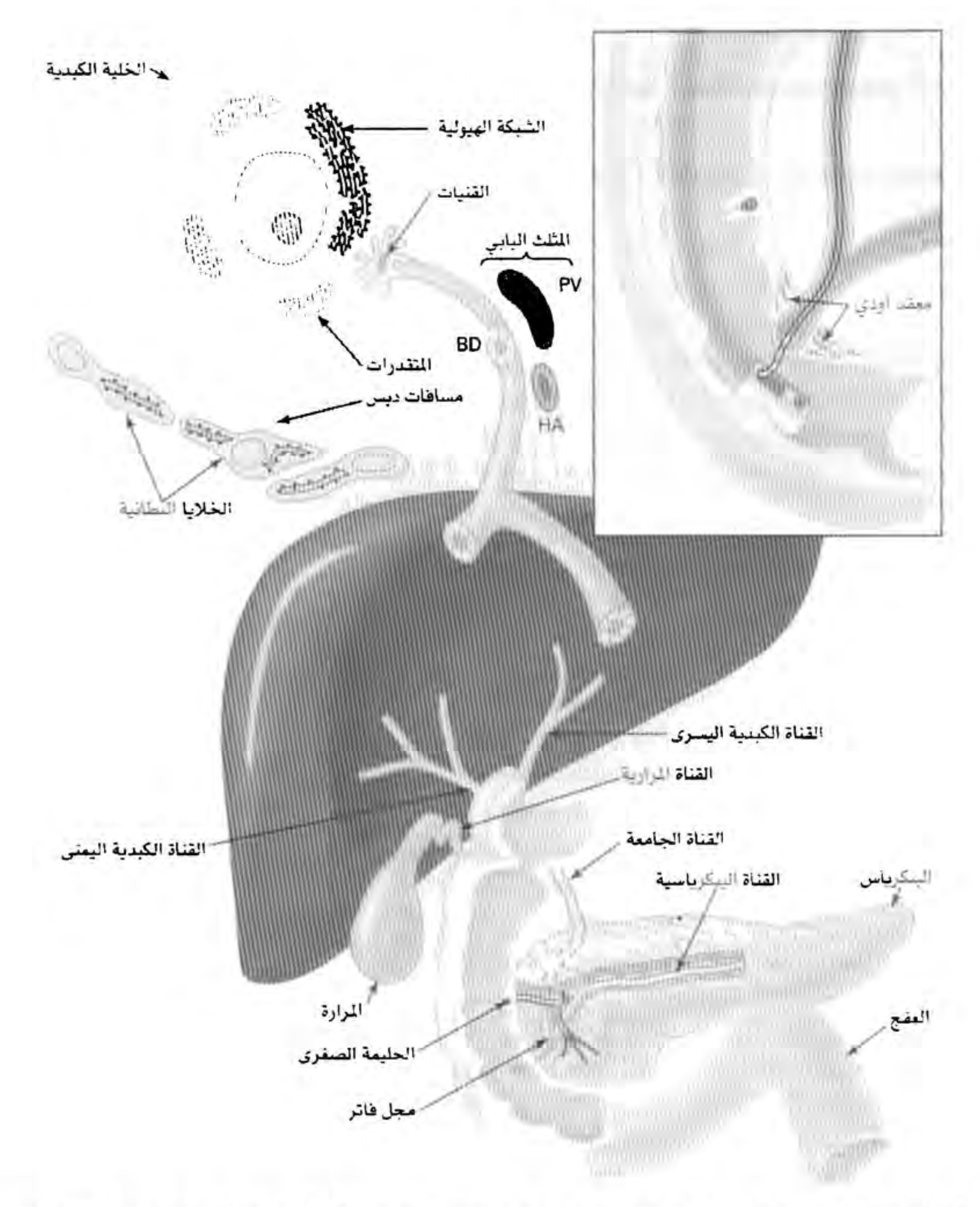
في الدراسات المجراة في الولايات المتحدة، أوروبا، وجنوب أمريكا وجد أن حوالي 10-15٪ من البالغين لديهم حصيات صفراوية. في الولايات المتحدة، أمراض الحصيات الصفراوية تؤدي إلى إجراء أكثر من 500.000 عملية استئصال مرارة سنوياً، وتقدر كلفتها السنوية بـ 4.5 بليون دولار أمريكي. الحصيات الصفراوية لها نوعين: (1) الكوليستيرولية، (75٪) و(2) الصباغية (25٪). والأخيرة تتكون من كالسيوم بيلروبينات وغيرها من أملاح الكالسيوم. عوامل الخطورة للتحصي الصفراوي تم ذكرها في الجدول 45-1.

### إمراضية التحصي الصفراوي

العوامل الثلاثة الرئيسية المؤدية لتشكل الحصيات الصفراوية الكوليستيرولية هي حالة فرط الإشباع الكوليستيرولي في الصفراء، التنوي nucleation، ونقص حركية المرارة. يعتبر الكبد العضو الأكثر أهمية في تنظيم تخزين الكوليستيرول الكلي في الجسم. عندما يفرز الكوليستيرول يكون غير ذواب بالماء، يتم تذويبه في الصفراء عن طريق تشكيل مذيلات micelles مع الحموض الصفراوية والفوسفوليبيدات. عند معظم الأشخاص، الذين لا يتشكل لديهم حصيات، يوجد كمية أكبر من الكوليستيرول في الصفراء يمكن الحفاظ عليها في محلول مستقر (الصفراء مفرطة الإشباع) (الشكل 45-2). وعندما تصبح الصفراء أكثر إفراطاً بالإشباع يحدث تكدس للجزيئات الكوليستيرولية المجهرية إلى حويصلات متلازقة والتي تتبلور (التنوي nucleation). الترسب التدريجي لطبقات إضافية من الكوليستيرول يؤدي لظهور الحصيات العيانية. العوامل التي تؤثر على التنوي nucleation تتضمن: زمن العبور الصفراوي، تقلصات المرارة، محتويات الصفراء (تراكيز الكوليستيرول، الفوسفوليبيدات، والأملاح الصفراوية) ووجود الجراثيم، المخاطين، والغليكوبروتين (والتي تعمل كبؤرة مرضية تحرض تشكل بلورات الكوليستيرول). التأثيرات المتبادلة ما بين العوامل المؤهبة والمضادة للتنوي في المرارة قد تقرر هل ستتشكل أم لا الحصيات الكوليستيرولية الصفراوية من الصفراء مفرطة الإشباع. الطين المراري هو خليط مفرط التركيز من الحموض الصفراوية، البيلروبين، الكوليستيرول، المخاط، والبروتين، والذي يظهر درجات متفاوتة من السيولة ويميل ليعجل في إحداث الأشكال نصف الصلبة أو الصلبة.

الفيزيولوجية المرضية للحصيات الصباغية لا تزال غير مفهومة بشكل جيد. مع ذلك، زيادة إنتاج البيلروبين (حالة الانحلال الدموي) زيادة $Ca^{+2}$ والبيكربونات الصفراوية، التشمع، والجراثيم الفاكة للبيلروبين المرتبط إلى شكل أقل ذوباناً كلها تترافق مع تشكل الحصيات الصباغية.

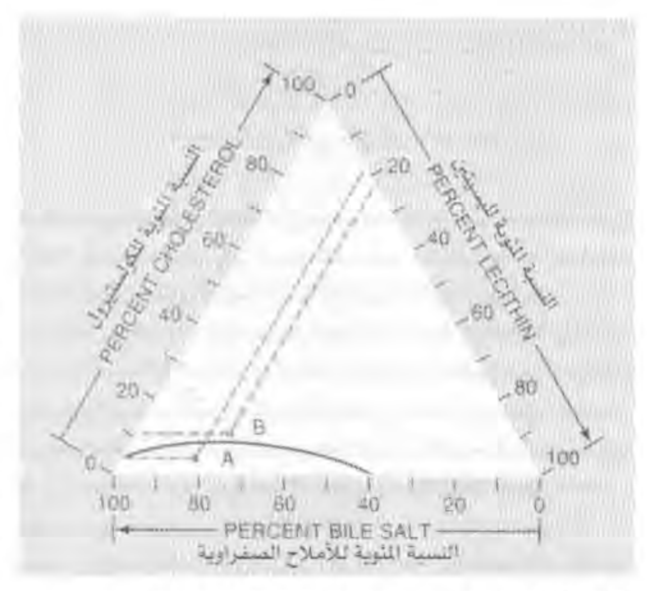
العديد من العوامل المعروفة المؤهبة للتحصي الصفراوي والطين المراري يمكن فهمها في عبارات نظام الفيزيولوجية المرضية المذكورة أعلاه:




**الشكل 45–1**. التشريح والبنية النسيجية الطبيعية للكبد والطرق الصفراوية. المواد المخصصة للاستقلاب أو الإفراغ بواسطة الكبد (مثل البيلروبين غير المرتبط) تدخل إلى السرير الجيباني وتعبر الحواجز البطانية ومسافة ديس Disse. البيلروبين غير المرتبط يتم التقاطه بواسطة الخلايا الكبدية. ثم يتم ربطه مع الغلوكورونيد ليصبح ذواباً بالماء. ثم يتم إفراغه للصفراء عبر الغشاء القنيوي للخلايا الكبدية. هذه القنيات تصب في القنيات الصفراوية (BD) والتي بدورها تصب في القنيات ما بين الفصيصات (صغيرة) ثم القنيات الحاجزية (متوسطة) ثم القنوات الصفراوية داخل الكبد (كبيرة) وفي النهاية إلى الفروع الرئيسية للقناة الجامعة (CHD). المسافات البابية، أو الثلاثية البابية تتكون بشكل أساسي من الوريد البابي (PV). الشريان الكبدي (HA). وفروع القنيات الصفراوية (BD). التقلص التوتري لمعصرة أودي المتوضعة في منطقة مجل فاتر أثناء الصيام يؤدي لتحويل أكثر من نصف الصفراء عبر القناة الكيسية إلى المرارة. وهناك يتم تخزين الصفراء وتكثيفها. وذلك ليتم تحريرها لاحقاً أثناء تناول الطعام. الأمراض في أي مستوى من الشجرة الصفراوية يمكن أن تؤدي إلى التحصي الصفراوي واليرقان الانسدادي. مثلاً: التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي يؤدي إلى انسداد في الأقنية الصفراوية داخل الكبد. بينما الحصيات. سرطان مجل فاتر أو التهاب البنكرياس يمكن أن تسبب انسداد بعيد في القناة الصفراوية الجامعة. أفضل طريقة لاستقصاء وتحري القناة الصفراوية هي باستخدام المنظار الباطن ذو الرؤية الجانبية لإدخال قثطرة عبر مجل فاتر. مع حقن مادة ظليلة للحصول على تصوير ظليل بالطريق الراجع للطرق الصفراوية. في حال كشف الحالة المرضية (تضيق. التهاب طرق صفراوية. حصاة). يمكن إجراء بعض التدابير العلاجية مثل سحب الحصاة. وضع ستنت. خزع معصرة أودي لتوسيع الفوهة الخارجية للقناة الجامعة.

**الجدول 45–1. عوامل الخطورة للتحصي الصفراوي**

| |
|---|
| **البدئية** |
| العمر |
| البدانة |
| الجنس الأنثوي |
| نقص الوزن السريع |
| العرق (مثلاً: الأمريكيين الأصليين) |
| **الثانوية** |
| استخدام مانعات الحمل الفموية |
| الحمل |
| الداء السكري |
| استخدام الأنسولين |
| الحالة الاجتماعية الاقتصادية المنخفضة |
| الأعمال التي تستدعي الجلوس الطويل |
| التغذية الوريدية الجهازية الكاملة |
| انحلال الدم |
| الطفيليات الصفراوية (متفرع الخصية) |




**الشكل 45–2 مخطط يحدد المخاليط المختلفة للأملاح الصفراوية. الليسيتين. والكوليستيرول. الخط المنحني يمثل الحد الفاصل لمنطقة المذيلات micellar من أجل السوائل المائية الحاوية 4–10٪ من المواد الصلبة. أي خليط يقع ضمن هذه المنطقة مثل A يحوي كوليستيرول في السائل. وأي خليط يقع خارج هذه المنطقة مثل B يحوي كوليسترول مفرط كسائل مفرط الإشباع. إن النقاط B،A تمثل في الواقع المعدل الوسطي لتركيب الصفراء المرارية التي نحصل عليها من الشخص السليم والشخص المصاب بالتحصي الصفراوي بالترتيب.**

1. إشباع الكوليستيرول في الصفراء يزداد بواسطة الاستروجينات، تعدد الولادات، مانعات الحمل الفموية، البدانة، فقد الوزن السريع، وأمراض الدقاق الانتهائي (والتي تنقص حوض الحموض الصفراوية).
2. التنوي يتعزز بواسطة الطفيليات الصفراوية، الأخماج الجرثومية المتكررة للسبيل الصفراوي، والصادات الحيوية مثل السفترياكسون (والذي له قابلية للتكثف والتبلور مع الكالسيوم ضمن الشجرة الصفراوية). التغذية الجهازية الكاملة ونقل الدم يؤديان أيضاً إلى تكدس الصفراء الصباغية وتشكل الطين المراري.



**الجدول 45–2. التشخيص التفريقي للتحصي الصفراوي**

| |
|---|
| الداء القرحي الهضمي |
| الداء القلسي المعدي المريئي |
| عسر الهضم غير القرحي |
| تناذر الأمعاء المهيوجة |
| خلل وظيفة معصرة أودي |
| التهاب الكبد والتهاب ما حول الكبد (تناذر - فيتز - هوغ - كورتيز) |
| خراجات الكبد |
| التحصي الكلوي |
| التهاب الحويضة والكلية |
| الخراجات ما حول الكلية |
| ذات الرئة |
| احتشاء الرئة |
| الصمة الرئوية |
| الخناق الصدري |
| التهاب البنكرياس |
| تمزق حمل هاجر |
| التهاب الزائدة |

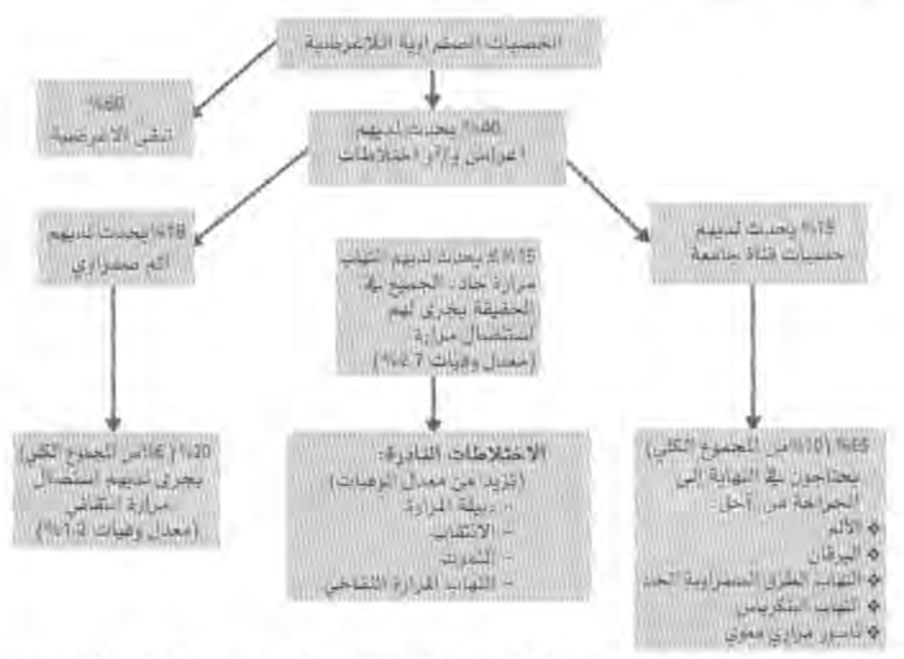
3. الركودة الصفراوية تنجم عن نقص حركية المرارة (تنجم عن الحمل، السوماتوستاتين، أو الصيام)، تضيق القناة الصفراوية، كيسة القناة الصفراوية، الطفيليات الصفراوية، والتغذية الوريدية الجهازية.

## التظاهرات السريرية للحصيات الصفراوية

معظم الأشخاص المصابين بالحصيات الصفراوية يكونوا لا عرضيين (50–60٪). حوالي ثلث المرضى يحدث لديهم قولنج صفراوي أو التهاب مرارة مزمن. و15٪ تحدث لديهم اختلاطات حادة. القصة الطبيعية لداء الحصيات الصفراوية تم توضيحها في الشكل 45–3. انسداد السبيل الصفراوي في أي مستوى بواسطة الحصيات أو الطين يعتبر السبب المستبطن لكل تظاهرات داء الحصيات الصفراوية. الانسداد بواسطة الحصيات يمكن أن يحدث في مستوى القناة المرارية، القناة الكبدية الرئيسية، القناة الجامعة، ومجل فاتر (انظر الشكل 45–1). الأعراض تنشأ عن تقلصات المرارة عن تقلصات المرارة أثناء الانسداد العابر للقناة المرارية بواسطة الحصيات. بينما استمرار الانسداد للقناة المرارية يؤدي إلى التهاب شديد أو خمج بالمرارة (التهاب مرارة حاد). انسداد القسم البعيد من القناة الجامعة يمكن أن يؤدي إلى الألم البطني، التهاب الطرق الصفراوية (خمج الطرق الصفراوية) أو التهاب البنكرياس (والذي ينجم عن انسداد القناة البنكرياسية). الحالات الشائعة التي يجب أن توضع بالحسبان عند التشخيص التفريقي لداء الحصيات الصفراوية تم تعدادها في الجدول 45–2.

### الحصيات الصفراوية اللاعرضية

المرضى اللاعرضيين يجب أن تتم متابعتهم بشكل دوري ومحافظ. استئصال المرارة الوقائي يمكن أن يستطب عند مجموعات الخطورة العالية لحدوث الاختلاطات: (1) السكريين الذين لديهم إمراضية ومعدل وفيات مرتفعين عند حدوث التهاب المرارة الحاد.




**الشكل 45-3.** القصة الطبيعية للحصيات الصفراوية غير العرضية. التناذرات السريرية المترافقة مع الحصيات الصفراوية مذكورة هنا، والأرقام تمثل المعدل التقريبي للبالغين الذين يحدث لديهم واحد أو أكثر من هذه الأعراض أو الاختلاطات خلال فترة زمنية 15–20 سنة. خلال هذه الفترة، حوالي 30٪ من الأشخاص المصابين بحصيات صفراوية سوف يجرى لهم جراحة (خطورة حدوث الاختلاطات للحصيات الصفراوية تختلف بشكل واضح من دراسة لأخرى، الأرقام المذكورة هنا تعكس نتائج الدراسات حديثة العهد).

(2) الأشخاص الذين لديهم مرارة متكلسة أو بوليب مراري كبير والذي يترافق مع خطورة متزايدة لحدوث سرطان المرارة، (3) المرضى المصابين بفقر الدم المنجلي، والذين تكون لديهم الهجمة الكبدية صعبة التفريق عن التهاب المرارة الحاد، (4) الأطفال المصابين بحصيات مرارية، لأنه من المعتاد حدوث الأعراض لديهم.

## التهاب المرارة المزمن أو الألم الصفراوي

إن مصطلح التهاب المرارة المزمن استخدم للدلالة على الأعراض الناكسة المتكررة وغير الحادة الناجمة عن وجود حصيات صفراوية خلال فترة تمتد من عدة أيام إلى عدة سنوات. المصطلح الأفضل لوصف هذه الحالة هو الألم الصفراوي لأن وجود الأعراض يتماشى بشكل ضعيف مع الموجودات المرضية في جدار المرارة. الألم المراري النموذجي هو ألم مستمر في منطقة الشرسوف أو المراق الأيمن، له بدء مفاجئ. يصل إلى الحدود العلوية خلال عدة دقائق ثم يقل ويختفي تدريجياً خلال 30 دقيقة أو عدة ساعات. الألم الرجيع يمكن الشعور به في ذروة لوح الكتف أو الكتف الأيمن. قد يحدث غثيان وإقياء، بينما ارتفاع الحرارة والكتلة المجسوسة يكونا غير موجودين (علامات التهاب المرارة الحاد) الأعراض الأخرى مثل عسر الهضم، عدم تحمل الأطعمة الدسمة، النفخة والإرياح، اللذع، والتجشؤ قد تحدث عند مرضى الحصيات الصفراوية، ومع ذلك، فهي أعراض غير نوعية ويمكن أن تشاهد بشكل متكرر عند الأشخاص ذوي المرارة الطبيعية.

يمكن كشف الحصيات الصفراوية بشكل جيد بواسطة التصوير بالإيكو للبطن (حساسية ونوعية >95٪)، وبالتالي أصبحت هذه التقنية التصويرية الاختبار البدئي لتقييم الحصيات الصفراوية. دقة الإيكو في مشاهدة حصيات القناة الجامعة تنخفض إلى 20٪. وهذه المعضلة تم التغلب عليها بواسطة الإيكو عبر التنظير الباطن (EUS) وتصوير الطرق الصفراوية بواسطة المرنان (MRCP) حيث أن كلاً منهما لديه دقة في تحري التحصي الصفراوي وحصيات القناة الجامعة تصل إلى 90-95٪. تصوير المرارة عن طريق الفم لم يعد في الوقت الحاضر يستخدم بشكل روتيني لتقييم المرارة والحصيات الصفراوية.

استئصال المرارة بالتنظير حل محل الجراحة التقليدية وأصبح العلاج المختار للألم الصفراوي الناكس. الجراحة التقليدية يتم اللجوء لها بشكل عام عند بعض مرضى الخطورة العالية المختارين (مرضى لديهم جراحة سابقة على البطن مع التصاقات، البدانة، أو تشمع الكبد). استئصال المرارة بواسطة التنظير قد يترافق مع تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الراجع (ERCP) أثناء العمل الجراحي (انظر الفصل 33 والشكل 45-1) أو تصوير القناة الجامعة الظليل أثناء العمل الجراحي التنظيري وذلك في حالات الشك بوجود حصيات ضمنها. العوامل التي قد تنبئ بوجود حصيات قناة صفراوية تتضمن: اليرقان، التهاب البنكرياس، وظائف كبد غير طبيعية، وتوسع القناة الجامعة.

استئصال المرارة يحسن أعراض الألم الصفراوي في الواقع عند كل المرضى المصابين بالحصيات الصفراوية ويقي من تطور وحدوث الاختلاطات المستقبلية. تذويب الحصيات الكوليسترولية بواسطة الأدوية التي تعطى عن طريق الفم مثل شينوديوكسي كوليك أو يورسوديوكسي كوليك، يكون ناجحاً عند المرضى المختارين بعناية، ولكن هذه المعالجة بطيئة التأثير ومكلفة وتستغرق فترة طويلة من الزمن. الطرق البديلة لإزالة الحصيات الصفراوية مثل التذويب بالتماس والتحطيم لهذه الحصيات نادراً ما يلجأ لها.

## التهاب المرارة الحاد

التهاب المرارة الحاد يعني حدوث تمدد، وذمة، إقفار، التهاب، وخمج ثانوي في المرارة، ناجم بشكل عام عن انسداد القناة المرارية بحصاة صفراوية، أو بشكل أقل شيوعاً بواسطة السرطان أو الطين. الخصائص السريرية لالتهاب المرارة الحاد هي البدء الحاد للألم في

أعلى البطن والـذي يستمر لعدة ساعات. الألم يـزداد حدة بشكل تدريجي، ويتوضع بشكل وصفي في الشرسوف و/أو المراق الأيمن مع تشعع للألم باتجاه المنطقة القطنية اليمنى، الكتف الأيمن، ولوح الكتف الأيمن. من الشائع حدوث الغثيان، الإقياء، القهم، وارتفاع بسيط في درجة الحرارة. وعلى عكس الألم الصفراوي، فإن الألم في التهاب المرارة الحاد لا يختفي تلقائياً. موجودات الفحص السريري عند مريض التهاب المرارة الحاد قد تتضمن حدوث توقف تنفس عند جس المراق الأيمن (علامة مورفي)، ويشاهد أيضاً ارتفاع حرارة. وبشكل أقل شيوعاً يرقان طفيف ومرارة محسوسة.

اختلاطات التهاب المرارة الحاد تتضمن التهاب المرارة النفاخي (عند السكريين، كبار السن، والمرضى المثبطين مناعياً)، الدبيلة، الموات، وانثقاب المرارة. انثقاب المرارة قد يكون حراً إلى جوف البريتوان أو عبر ناسور مراري معوي مع هجرة الحصاة إلى الأمعاء وإمكانية حدوث انسداد معوي (علوص صفراوي). تناذر ميريزي هو حدوث يرقان واضح ناجم عن انضغاط خارجي للقناة الجامعة بسبب حصاة صفراوية منحشرة في القناة المرارية بمستوى عنق المرارة.

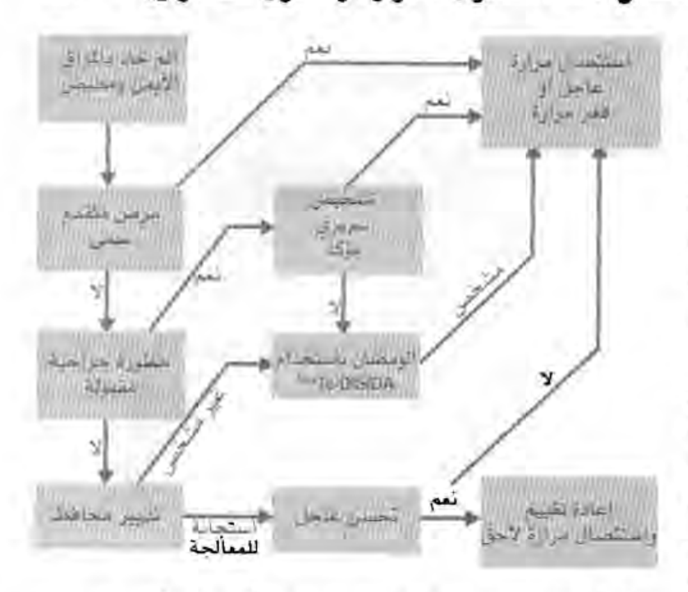
الوسائل التشخيصية لالتهاب المرارة الحاد مشابهة لتلك المذكورة في الألم الصفراوي. الفحص بالإيكو يظهر وجود حصيات، مع سوائل حول المرارة، تسمك بجدار المرارة، ومضض موضع فوق منطقة المرارة (علامة مورفي الصدوية) وهذا يدعم بشكل قوي تشخيص التهاب المرارة الحاد. ومضان النظائر المشعة بعد الحقن الوريدي لمادة داي ايزوبروبيل أميندواي اسيتيك أسيد $^{99m}Tc$ أو مادة ايمينو داي اسيتيك أسيد الكبدية الصفراوية، يعتبر الاختبار الأكثر دقة لتشخيص التهاب المرارة الحاد. إذا امتلأت المرارة بالنظير المشع، فإنه من غير المحتمل وجود التهاب مرارة حاد، بينما في حال دخلت المادة الظليلة القناة الصفراوية والعفج ولكن دون ارتسام المرارة فإن التشخيص السريري لالتهاب المرارة الحاد يصبح قوياً جداً.

بسبب الخطورة العالية لنكس التهاب المرارة الحاد، معظم المرضى يحتاجون لإجراء استئصال مرارة، وهو غالباً ما يتم خلال 24-36 ساعة من ظهور الأعراض، أو ـ وهو أقل شيوعاً ـ بعد 4-8 أسابيع من الهجمة الحادة (الشكل 45-4). يمكن إجراء فغر للمرارة عند مرضى الخطورة العالية للجراحة. الصادات الحيوية تستخدم بشكل عام في حال وجود ارتفاع حرارة أو ارتفاع تعداد البيض. المعالجة المحافظة تترك للحالات غير المختلطة عند الأشخاص غير المؤهلين للجراحة أو الذين كان تشخيصهم غير واضح.

**التهاب المرارة اللاحصوي.** وهو يشكل 5٪ من حالات التهاب المرارة الحاد، وله إمراضية ومعدل وفيات أعلى من التهاب المرارة الحاد الحصوي. وهو يترافق بشكل كلاسيكي مع الثلاثية التالية: الصيام لفترة طويلة، عدم الحركة، وعدم الاستقرار الهيموديناميكي، وهذا يشاهد عند المرضى المريضين بشدة، خاصة إذا استدعت حالتهم إعطاء تغذية وريدية جهازية كاملة أو نقل دم. إقفار المرارة والطين قد يكونا مهمين في الإمراضية. التهاب المرارة اللاحصوي يشاهد أيضاً عند مرضى تناذر نقص المناعة المكتسبة، وعادة ما يكون السبب الخمج بالعوامل الممرضة مثل الحمة مضخمة الخلايا أو Cryptosporidia.

## تحصي القناة الصفراوية والتهاب الطرق الصفراوية الحاد

في الولايات المتحدة، معظم الحصيات في القناة الجامعة (تحصي القناة الصفراوية) تأتي من المرارة، وتشاهد هذه الحالة عند 15٪ من مرضى التحصي الصفراوي. وبشكل أقل شيوعاً قد تتشكل الحصيات ضمن




**الشكل 45-4.** مخطط يوضح كيفية تدبير مريض لديه ألم بالمراق الأيمن مع مضض ويُظن أنه مصاب بالتهاب مرارة حاد. هذا المخطط يقوم على سياسة إجراء جراحة باكرة (تنظير أو جراحة تقليدية) للمريض المناسب، واللجوء لفغر المرارة (عبر الجلد، أو جراحياً) عند مرضى الخطورة العالية.

الشجرة الصفراوية. حصيات القناة الجامعة قد تكون لا عرضية (30-40٪) أو قد تحدث قولنج صفراوي، يرقان، التهاب طرق صفراوية أو التهاب بنكرياس.

التهاب الطرق الصفراوية الحاد (القيحي) يعرف بأنه خمج مهدد للحياة، والتهاب للطرق الصفراوية ناجم عن تحصي القناة الصفراوية. التظاهرات السريرية الكلاسيكية لالتهاب الطرق الصفراوية الحاد هي: الألم البطني، اليرقان، وارتفاع الحرارة (ثلاثية شاركوت). الموجودات السريرية قد تكون غائبة عند المرضى كبار السن أو المثبطين مناعياً. التهاب الطرق الصفراوية هي حالة عاجلة طبية/جراحية يمكن أن تؤدي بسرعة إلى الخراجات، الصدمة، والوفاة. التشخيص يعتمد على الربط ما بين الصورة السريرية والموجودات المخبرية (اختبارات وظائف كبد غير طبيعية، مع كثرة البيض) والدلائل الشعاعية أو التنظيرية الباطنة على وجود حصيات قناة جامعة.

معالجة التهاب الطرق الصفراوية الحاد تتضمن إعطاء الصادات الحيوية واسعة الطيف، والإزالة العاجلة للحصيات بواسطة ERCP غالباً (أنظر الشكل 45-1) مع خزع مصرة بالتنظير الباطن. ثم يجرى استئصال المرارة لاحقاً بعد استقرار حالة المريض.

**التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.** وهو حالة مجهولة السبب، غير خبيثة وغير جرثومية، مع تليف التهابي مزمن وانسداد في القنوات الصفراوية داخل وخارج الكبد. وهي تحدث بشكل أكثر شيوعاً عند الرجال صغار السن (ثلثي المرضى أقل من 45 سنة)، غالباً بالترافق مع التهاب الكولون التقرحي (70٪ من مرضى التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي لديهم التهاب كولون تقرحي). الطيف السريري لهذا المرض واسع، ويتراوح من مريض لا عرضي مع خمائر كبد غير طبيعية (ارتفاع فوسفاتاز قلوية بشكل وصفي) إلى هجمات متكررة من الحرارة، العرواءات، الألم البطني واليرقان. تشخيص التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي يتم بواسطة

ERCP أو MRCP، والتي تظهر وجود تغيرات مميزة سبحية الشكل في الأقنية الصفراوية. لا توجد معالجة مثبتة لالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. على الرغم من استخدام يورسوديوكسي كوليك أسيد مع الميثوتريكسات في بعض المراكز. الأشكال الأخرى من المعالجة تتضمن الصادات الحيوية الوقائية لمنع نكس التهاب الطرق الصفراوية الجرثومي، معالجة الحكة، وإعاضة الفيتامينات الذوابة في الدهون. التوسيع أثناء التنظير الباطن في حال وجود تضيق وحيد مسيطر يعتبر علاجاً فعالاً للركودة الصفراوية عند المرضى المختارين. معظم المرضى المصابين بهذا الداء يحدث لديهم ترقي لداء كبدي في المراحل النهائية، ولابد من التفكير بإجراء زرع كبد لهؤلاء المرضى. ثلث المرضى المصابين بالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي سوف يتطور لديهم سرطانة الطرق الصفراوية. لذلك، من الضروري متابعة المرضى بشكل جيد سريرياً، مخبرياً (وظائف الكبد، والمشعرات الورمية مثل CA 19-9) وشعاعياً.

# الاضطرابات الأخرى للشجرة الصفراوية

## التضيق الصفراوي

التضيق الصفراوي الحميد عادة ما ينجم عن أذية جراحية أو التهاب البنكرياس المزمن. التضيقات الصفراوية الناجمة عن الأذية الجراحية قد تسبب أعراضاً بعد عدة أيام أو سنوات. التشخيص الباكر مهم لأن التضيقات التي تحدث إنسداداً جزئياً تكون لا عرضية سريرياً وقد تسبب تشمع صفراوي ثانوي. يجب الشك بالتضيق الصفراوي عند أي مريض لديه قصة جراحة سابقة على المراق الأيمن أو قصة التهاب بنكرياس مزمن (خاصة الناجم عن الكحول) والذي لديه ارتفاع مستمر في قيم الفوسفاتاز القلوية وغاماغلوتاميل ترانس ببتيداز في المصل. التوسيع بواسطة بالون القثطرة أثناء التنظير الباطن و/أو وضع ستنت، أو الإصلاح الجراحي يكون مفيداً عند المرضى المختارين.

## الأسباب الأخرى غير الخبيثة للتضيق الصفراوي

الشذوذات البنيوية مثل كيسة القناة الصفراوية، داء كارولي (توسع خلقي كيسي الشكل في الأقنية الصفراوية داخل الكبد) ورتوج العفج، قد تسبب أيضاً انسداد قناة جامعة، غالباً مع تحصي قناة صفراوية ثانوي تالي للركودة الصفراوية، تدمي الصفراء، مع انسداد متقطع للقناة الصفراوية بالخثرات، قد ينجم عن أذية كبدية، تشوئات، أو أم دم شريان كبدي. يجب دائماً التفكير بالطفيليات الصفراوية كسبب لإحداث التضيق الصفراوي خاصة في المناطق الموبوءة. يعتبر الصفر الخراطيني (الاسكاريس) من الأسباب الشائعة لليرقان والتهاب الطرق الصفراوية في أمريكا الجنوبية، أفريقيا، والهند. متفرع الخصية الصيني هو العامل المسبب لالتهاب الكبد الصفراوي الشرقي في كوريا، جنوب شرق آسيا، والمهاجرين من هذه المناطق إلى الولايات المتحدة. المتورقة الكبدية تعتبر سبباً رئيسياً لحدوث التضيق الصفراوي والتهاب الطرق الصفراوية في مختلف أنحاء العالم وخاصة في الأنديز البوليفي.

## التنشؤات الصفراوية

التنشؤات الصفراوية مثل سرطان المرارة، سرطان مجل فاتر، وسرطان الطرق الصفراوية غير شائعة في الولايات المتحدة، ولكن سرطان المرارة شائع جداً في بقاع مختلفة من العالم مثل تشيلي، وجنوب شرق أسيا. عوامل الخطورة لحدوث هذه السرطانات تتضمن التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي، التهاب الكولون التقرحي، كيسة القناة الصفراوية، الحصيات الصفراوية، متفرع الخصية الصيني، التحصي الكبدي، وعوز $\alpha_1$- أنتي تربسين. سرطانة الطرق الصفراوية وسرطان مجل فاتر عادة ما تتظاهر على شكل يرقان غير متردد، وغير مؤلم، على الرغم من أن التنخر والقطع الورمية قد تسبب انسداد صفراوي متقطع مع وجود الدم الخفي بالبراز. في حال توضع السرطانة في منطقة تفرع القناة الصفراوية خارج الكبد (50٪ من الحالات) تعرف هذه الحالة بورم كلاتسكين. سرطان المرارة غالباً ما يتظاهر في المراحل المتأخرة على شكل مرض منتشر، مع نقص وزن، يرقان، حكة، وكتلة كبيرة بالمراق الأيمن. أعراض سرطان المرارة قد تقلد أيضاً أعراض التهاب المرارة الحاد أو المزمن، خاصة عندما يكون الورم صغيراً.

## خلل وظيفة معصرة أودي

خلل وظيفة معصرة أودي هو اضطراب حركي سليم يؤدي إلى انسداد لا حصوي لجريان الصفراء أو العصارة البنكرياسية في مستوى الوصل البنكرياسي الصفراوي. المرضى يراجعون عادة بألم بطني غير مفسر (ألم ذو نمط صفراوي) مع أو بدون ارتفاع في وظائف الكبد. عند مجموعة مختارة من المرضى، بضع المعصرة تنظيرياً أو جراحياً يكون له قيمة.

### آمال مرتقبة في المستقبل

التطورات في التصوير، علم المناعة، والتشخيص الجزيئي والتي قد تؤثر على تدبير الاضطرابات الصفراوية، تتضمن

- استخدام تصوير الطرق الصفراوية بالرنين والإيكو عبر التنظير الباطن للحلول محل ERCP في تشخيص حصيات القناة الجامعة والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي
- تطور التحاليل المورثية والمناعية للصفراء والظهارية الصفراوية لتحسين تشخيص سرطان الطرق الصفراوية عند مرضى التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.
- استخدام مثبطات المناعة الحديثة لمعالجة التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.
- التطورات الحاصلة في المعالجة الدوائية لخلل وظيفة معصرة أودي.

القسم VIII

# الأمراض الدموية





VIII

# الفصل 46

# تكويـــــن الـــــــدم وقصـــــور التكـــــون الدمـــــوي

تكوين الدم هو العملية التي تحدد تشكل وتطور مجموعة كبيرة من عناصر الدم الخلوية. تنتج العناصر المكونة للدم المحيطي عن عملية تطورية معقدة ومنظمة بعناية. تقوم الخلية الجذعية متعددة الكمون pluri potent المكونة للدم بنفس الوقت بالحفاظ على نفسها بعملية إعادة التجدد الذاتي وخضوعها لتمايز متعدد السلاسل لتكوين الأعداد والأنماط المناسبة من الخلايا ضمن الحيز الدموي الجّوال (الجدول 46-1) . إن نظام تكون الدم فريد من حيث أنه في خضوع مستمر لهذه الحلقة الكاملة من النضج والتي تتطور فيها الخلية البدائية إلى أنواع من الخلايا عالية التخصص في المرحلة النهائية . كل من الخلايا يملك مدة حياة مختلفة ويتواجد بكميات متفاوتة . ويجب أن يملك نقي العظم القدرة على إنتاج الخلايا لمعارضة التحول السريع الطبيعي للخلايا المكونة للدم والذي ينجم عن شيخوخة الخلايا، والاستهلاك، والهجرة إلى الفراغات النسيجية. وأكثر من ذلك يجب أن يملك قدرة مدخرة لإنتاج كميات متزايدة من الخلايا استجابة للمتطلبات غير الاعتيادية من نزف، خمج وغيرها من الشدات. يقدم فهم الحلقة المتكررة من التطور الخلوي وإعادة التجدد الذاتي بحيث تواجه هذه التحديات لمحات هامة عن الآليات الإمراضية والطبيعية في علم الدمويات

## النسج المكونة للدم:

يبدأ تكون الدم ضمن الكيس المحي الجنيني والذي تكون فيه الأرومات الحمراء الباكرة في الجزر الدموية أولى الخلايا الحاوية على الخضاب. بعد 6 أسابيع من الحمل، يبدأ كبد الجنين بإنتاج خلايا بدينة مشبهة بالخلايا اللمفاوية، نواءات، وأرومات حمراء. ويحتل الطحال المرتبة الثانية في تكوين الكريات الحمراء. ومن ثم يتحول تكوين الدم إلى موقعه النهائي طويل الأمد في *نقي العظم*، وهو الموقع الأساسي لتكوين الدم طوال الحياة في الشخص الطبيعي. في الحياة الباكرة، جميع العظام الجنينية تحتوي على هذا النقي العظمي المتجدد، ولكن يستبدل النقي تدريجياً بالشحم مع تقدم العمر. عند الكهول، يتواجد النقي الفعال فقط في العظام المحورية (القص، الفقرات، الحوض، الأضلاع) وفي النهايات الدانية للفخذ والعضد، وبالنتيجة فإن عينات النقي التي نحتاجها في الكثير من الفحوص الدموي تؤخذ من عرف الحرقفة أو القص. في الحالات الإمراضية التي تنقص من قدرة الحيز النقوي، كما في الأمراض المترافقة مع تليف النقي (الأمراض النقوية التكاثرية) أو فقر الدم الانحلالي الوراثي الشديد (التلاسيما الكبرى)، فإنه يعود تكوين الدم إلى مواقع تكونه الجنينية وخاصة الطحال.

## نظرية الخلية الجذعية في تكوين الدم:

لقد افترض أن جميع الخلايا الدموية الناضجة مشتقة من مجموعة صغيرة من *الخلايا الجذعية متعددة الكمون*، والتي تؤلف أقل من1٪ من جميع خلايا النقي. ولاتملك هذه الخلايا أي علامات شكلية مميزة وتحدد بشكل أفضل من خلال خصائص الوظيفية الفريدة، وتتميز الخلايا الجذعية بخاصتين متميزتين: الأولى أنها خلايا رَجوعة ومنتجة بشكل كبير، وقادرة باستمرار على إعادة إعطاء أعداد ضخمة من المحببات، اللمفاويات، والكريات الحمراء طوال الحياة. يتطلب هذا التزويد المستمر و المتموج لخلايا الدم نظام مكون للدم قادر على إنتاج أعداد كبيرة من الخلايا المنتخبة في وقت قصير. وكمثال على ذلك، يحرض الغزو الجرثومي في الأخماج الشديدة على اطلاق العدلات، بينما يحرض نقص الأكسجة وفقدان الدم الحاد على زيادة إنتاج كريات الدم الحمراء. والخاصة الثانية أن الخلايا الجذعية تمثل مجموعة خلايا مُجددةٌ لنفسها وقادرة على الحفاظ على عددها بنفس الوقت الذي تزود فيه الخلايا الطليعية لسلاسل دموية عديدة ومختلفة.

بالرغم من القدرة التكاثرية الكبيرة لهذه الخلايا فإنه في الحالة الطبيعية تكون معظم الخلايا الجذعية هادئة وخلايا قليلة تخضع للتكاثر أو التمايز في أي وقت. ولكن تبقى القدرة التكاثرية لهذه الخلايا لافتة للنظر striking . فقد أثبتت الدراسات على فئران شُععت حتى الموت قدرة بعض الخلايا المزروعة (سميت *الوحدة المكونة لمستعمرة الخلايا الطحالية ( FU-S colony forming unit-spleen cells*) على إعادة توليد سلاسل عديدة مكونة للدم.

إن الإشارات المنظمة لتمايز الخلايا الجذعية متعددة الكمون إلى طلائع موجهة غير معروفة. وتقترح المعطيات بأن الخطوة الأولى باتجاه السلسلة المحددة يحدث بالصدفة stochastic، أما المراحل اللاحقة من النضج فيفترض بأنها تتأثر بعوامل النمو أو السيتوكينات (الجدول 46-2). تعمل السيتوكينات على الخلايا المختلفة عبر مستقبلات للسيتوكينات خاصة، تفعيل هذه المستقبلات يحرض سبل تبيغ transduction الإشارة التي تقود إلى انتساخ الجينات وتكاثر الخلية وتمايزها النهائي. وقد تبين أيضاً أن عوامل النمو تعمل كعوامل نجاة للخلايا

**الجدول 46-1: القيم الطبيعية لخلايا الدم المحيطي**

| نوع/ حجم الخلية | الوسطي | المدى |
|---|---|---|
| الخضاب | نساء: 14 غ/دل | نساء: 12-16 غ/دل |
| | رجال: 5-15 غ/دل | رجال: 13.5-17.5 غ/دل |
| الهيماتوكريت | نساء: 41٪ | نساء: 36-46٪ |
| | رجال: 47٪ | رجال: 41-53٪ |
| الشبكيات | 1٪ | 0.5-1.5٪ |
| تعداد | 60000/ميكروليتر | 35000-85000/ميكروليتر |
| حجم الكرية الوسطى | | 80-100 |
| تعداد الصفيحات | 250000/ميكروليتر | 150000-40000/ميكروليتر |
| تعداد البيض الكامل | 7400/ميكروليتر | 4500-11000/ميكروليتر |
| العدلات | 4400/ميكروليتر (60٪) | 1800-7700/ميكروليتر |
| المفاويات | 2500/ميكروليتر (35٪) | 1000-4800/ميكروليتر |
| الوحيدات | 300/ميكروليتر (<5٪) | |

المكونة للدم الآخذة بالتطور بمنع الموت الخلوي المبرح *apoptpsis*. تحدث هذه العملية في الوسط الخلوي لنقي العظم. ومن المعروف جيداً أن التكون الدموي يعتمد في جزء منه على الخلايا غير الدموية (قصورات الليف، الخلايا البطانية، بانيات العظم، والخلايا الشحمة) والتي تكون بيئة صغرى لنقي العظم. إن بيولوجيا الخلية الجذعية تنظم كذلك بالسيتوكينات المكونة للدم المنتجة موضعياً وتفاعلات بينية ربيطة سطح الخلية بين الخلايا الجذعية والبرانشيم المحيط.

## سبيل التمايز الدموي

يسير تكون الدم بشكل هرمي منظم للغاية. بينما تنضج العديد من الخلايا البدئية تحت تأثير سيتوكينات توعية وتعاني من انقسامات خلوية عديدة لتصبح خلايا *سلفية* موجهة باتجاه سلسلة واحدة. وتفقد أيضاً قدرتها على التجدد الذاتي. من الناحية الشكلية تتحول هذه الخلايا من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تميزها عبر اللون، الشكل، والمحتوى النووي والحبيبي، وظيفياً. تكتسب هذه الخلايا مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية. تعاني *المحببات والخلايا الاحمرانية erythroid cell* من انقسامات خلوية عديدة في العظم. في حين تهاجر *اللمفاويات* إلى التيموس والعقد اللمفاوية من أجل المزيد من التطور. أما *النواءات* فإنها تتوقف عن الانقسام الخلوي بينما تتابع الانقسام النووي. في النهاية تتحرر هذه الخلايا من النقي على شكل *كريات* حمر ناضجة وظيفياً. *خلايا بدئية، محببات، وحيدات، حمضات، بالعات، وصفيحات.*

**الجدول 46-2 السيتوكينات ونشاطاتها**

| الرمز | الاسم | التأثيرات على التكون الدموي |
|---|---|---|
| EPO | العامل المكون للحمر Erythropoietin | تحريض تضج وتكاثر طلائع الحمر، يُنتج من قبل الكلية استجابة لفقر الدم /نقص الأكسجة/ مفيد سريرياً لمعالجة فقر الدم المترافق مع مستويات EPO منخفضة (قصور كلوي، بعض أنماط فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة) |
| G-CSF | العامل الممرض لمستعمرة المحببات | تحريض نضج وتكاثر المحببات، كما أنه يزيد من تحرر الخلايا الجذعية في الدم المحيطي، مفيد سريرياً في علاج نقص العدلات واستنفار mobilization الخلايا الجذعية من أجل الزرع |
| GM-CSF | العامل المحرض لمستعمرة المحببات - الوحيدات | تكاثر طلائع المحببات والوحيدات، دوره غير واضح عندما يكون التكون الدموي مستقراً، لأن إزالته لم يكن لها أي تأثير على النمط الشكلي للتكون الدموي |
| TPO | العامل المكون للصفيحات thrombopoietin | تكاثر النواءات، النتائج مُحبطة في الدراسات السريرية |
| M-CSF | العامل المرض لمستعمرة الوحيدات | تكاثر الوحيدات |
| IL-2 | انترلوكين -2 | تكاثر الخلايا التائية |
| IL-3 | انترلوكين -3 (multi-CSF) | تكاثر المحببات، الوحيدات، تأثيرات واسعة، يبدو أنه يزيد من تكاثر الخلايا الجذعية، غير متوفر للاستعمال السريري |
| IL-4 | انترلوكين -4 | تكاثر الخلايا البائية |
| IL-5 | انترلوكين -5 | تكاثر الخلايا التائية والبائية، تكاثر وتمايز الحمضات |
| IL-11 | انترلوكين -11 | تكاثر النواءات، يُفضل FDA لعلاج قلة الصفيحات الدموية thrombouytopenia التالية للمعالجة الكيماوية لدى مرضى السرطان |
| LIF | العامل المثبط للابيضاض | تكاثر الخلايا الجذعية والنواءات |
| SCF | عامل الخلية الجذعية (ربيطة kit) | تكاثر الخلايا الطليعية، تأثيرات واسعة على سلاسل متعددة |

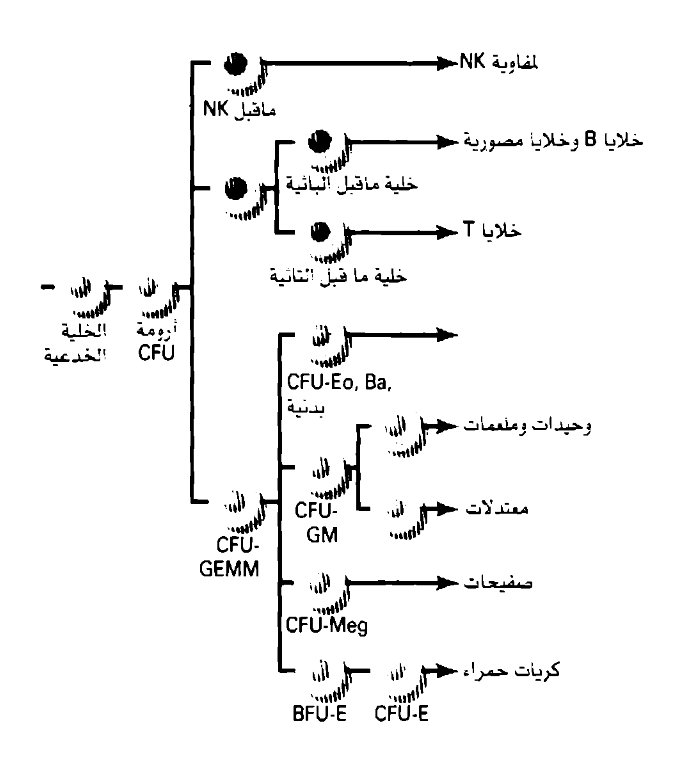
FDA= إعطاء الدواء والطعام

## الخلية الجذعية متعددة الكمون:

الخلايا الجذعية متعددة الكمون عبارة عن خلايا لا يمكن تمييزها من الناحية الشكلية وتحدّد بشكل أفضل من خلال تعبيرها عن مستضد التمايز الخلوي، CD34. وبقدرتها على تشكيل مستعمرات متعددة الكمون في *الزجاج*. تحت تأثيرها الانترلوكينات 6،3،1 وflt (fms-likc tyrosine kinase 3، أو عامل steel). هذه الخلية إما أن تنضج إلى خلية جذعية للسلسلة النقوية (الوحدة المكونة لمستعمرة/ المحببات/ الكريات/ النواءات) [CFU-GEMM] أو إلى خلية جذعية مكونة للسلسلة اللمفاوية. بوجود ال: GM-CSF وIL-3 فإن الخلية الجذعية التقوية تتمايز أكثر إلى خلايا بنات بحسب السلاسل المحددة (الشكل، 46-1). بالمقابل، تتحول الخلية الجذعية المكونة للمفاويات إلى خلية ما قبل البائية pre-B أو إلى ما قبل الخلية التوتية (ما قبل التائية pre-t) التي سوف تغادر النقي من أجل إكمال النضج.

## السلسلة الحمراء

تدعى طلائع الحمر البديئة الناشئة عن الخلية الجذعية النقوية بوحدة الأرومات الانفجارية المكونة للحمر (BUF-E)، ثم تتمايز هذه الخلايا إلى خلايا الـCFU-E المسماة بالوحدة المكونة لمستعمرة الكريات الحمر. تملك خلايا CFU-E مستقبلاً للعامل المكون للحمر (EPO). وهو جزيء يزن 18 كيلو دالتون ناتج عن الخلايا الكلوية الخلالية استجابة لحالات نقص الأكسجة أو فقر الدم. يزيد ال EPO من تكاثر خلايا الـCFU-E




**الشكل 46-1:** يبين تطور خلايا نقي العظم. Ba = أسسة. BFU= وحدة مكونة للأرومة. CFU = وحدة مكونة للمستعمرة. E = حمرائي. Eo = حمضة. G = خلية محببة. GEMM = محببة/ كروية حمراء/ بالعة/ نواءة. GM = محببة - بالعة. Meg= نواءة. Nk = قاتلة بطبيعتها.

ويحرض نضجها باتجاه طلائع الأرومات الحمراء pnoenythroblasts والشبكيات، والتي تبدأ بتركيب الخضاب.

## سلسلة المحببات والوحيدات:

يعمل العامل المحرض لمستعمرة المحببات والوحيدات البشري GM-CSF باكراً في سبيل التكون الدموي بتنظيم نضج الخلية الجذعية CFU-GEMM. يحدث تمايز هذه الطليعة النقوية إلى طلائع موجهة تحت تأثير العامل المنبه لمستعمرة المحببات CFU-G تحولات متتابعة إلى أرومات نقوية تُميز بسهولة، خلايا نقوية، وأخيراً إلى عدلات متعددة النوى فتية مع فصوصها المتعددة CFU-M تحتفظ بنواة واحدة أثناء نضجها من أرومات الوحيدات إلى سليفات الوحيدات إلى وحيدات وأحياناً بلعمات.

## السلاسل الأخرى:

تتطور الأسسات والحمضات من خلايا CFU-GEMM تحت تأثير IL-5 وIL-4/IL-3 على التوالي، وإن اكتسابها لحبيباتها النوعية يساعد في تمييز طلائعها عن طلائع الوحيدات.

تطور الصفيحات مميز من الناحية الشكلية عن السلاسل الأخرى، تتمايز خلايا CFU-GEMM إلى خلايا الوحدة المكونة لمستعمرة النواءات. سميت النواءات بهذا الاسم لأنها تتوقف عن الانقسام الخلوي باكراً ولكن ليس عن التضاعف النووي. وبعد عدة دورات خلوية يصبح محتوى النواة عدة أضعاف الخلايا الأخرى مما يحضر النّواء لانحلالها النهائي إلى صفيحات مع جزء من الهيولى للخلايا أخرى مكونة للدم. لقد أظهرت الدراسات على الحيوان والإنسان آن كلا عاملي النمو، العامل المكون للصفيحات، والانترلوكين11، يزيدان من تعداد الصفيحات بتحريض تطور النواءات غالباً.

اقترحت المعطيات العلمية الحديثة أن للخلايا الجذعية المكونة للدم القدرة على توليد سلاسل غير مكونة للدم، متضمنة العضلة الهيكلية، الخلايا الكبدية، الخلايا المعدية المعوية، والخلايا العصبية، ومن غير الواضح حتى الآن فيما إذا كانت *قابلية التشكل plasticity* الواضحة هذه للخلية الجذعية المكونة الدم متعلقة بتقنيات معزولة مختلفة في الزجاجأم أنها موجودة حقيقة في ظاهرة الجسم الحي.

## الاستعمالات السريرية لعوامل النمو

إن اكتشاف العوامل المحرضة للتكون الدموي الطبيعي قاد إلى تطبيقات هامة لعلاج المرضى المصابين باضطرابات إنتاج الخلية المكونة للدم. كما أن الاكتشاف بأن الخلايا الموجهة المكونة للدم يمكن تحريضها لتتكاثر وتتمايز بوجود سيتوكينات نوعية كان له أهمية كبيرة في مجال الاستعمال السريري. فقد قادت التطورات في تقنيات الـDNA إلى تركيب وتنقية بروتينات مؤشبة ذات فعالية حيوية مشابهة في الحي.

إعطاء هـذه المنتجـات للمرضـى سـمح وبشـكل نـاجح بمقاربـة أعـداد الخلايـا الناضجـة في الـدم المحيطـي. علـى سـبيل المثـال يعتبـر EPO العـلاج الأساسـي في مقاربـة فقـر الـدم الثـانوي النـاجم عـن القصـور الكلـوي. وإن إعطـاء IL-11 المؤشـب لمرضـى السـرطان بعـد المعالجـة الكيماويـة أنقـص مـن وقـوع فاقـة بقـص الصفيحـات. واسـتعمال الـG-CSF (rhG-CSF) وَGM-CSF المؤشـب لـدى المرضـى المصـابين بقلـة العـدلات بعـد عـلاج كيمـاوي أو تشـعيع أنقـص مـدة البقـاء في المشـفى وقصّـر فتـرة الخطـورة العاليـة للإصابـة بالأخمـاج. تملـك السـيتوكينات أيضـاً وظيفـة تحريـك mobilizing الخلايـا الجذعيـة المحيطيـة قبـل جمعهـا(انظـر القسـم التـالي) وبعـد اغـتراس Transplantation الخليـة الجذعيـة في المرضى مع تطعيم خلية جذعية آجل.

## اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم:

لقـد عـزز ازديـاد فـهم بيولوجيـا الخليـة الجذعيـة تطويـر التقنيـات لمداولـة الخلايـا الجذعيـة لأهـداف علاجيـة. لقـد عـرف منـذ فتـرة طويلـة أن التـأثيرات المضـادة للـورم لمعظـم الأدويـة الكيماويـة والمعالجـة الشـعاعية معتمـدة علـى الجرعـة وكلاهمـا يسـببان سـمية كـبرى بالجرعـة الحديـة مـن التثبيـط النقـوي. إن زرع الخليـة الجذعيـة المكونـة للـدم يسـمح بإعطـاء جرعـات كبيـرة في المعالجـة الشـعاعية والكيماويـة يهـدف استئصـال الخلايـا الخبيثـة ثـم تتبـع بتسـريب الخلايـا الجذعيـة (إمـا مـن معطـي أو مـن نفـس المريـض) لملأ النقـي ثانيـة. علـى الرغـم مـن استخدام زرع الخلايـا الجذعيـة تاريخيـاً لمعالجـة اضطرابـات الخليـة الجذعيـة الرئيسـة مثـل اللوكيميـا، فـإن المعالجـة الكامنـة بـالزرع تسـتخدم حاليـاً لـدى مرضـى الاضرابـات الدمويـة الغيـر خبيثـة (مثـل فقـر الـدم اللاتنسـجي والأعـواز المناعيـة الولاديـة)، والأورام الصلبـة (كارسينوما الخليـة الكلويـة والميلانومـا)، والأدواء المناعيـة الذاتيـة الغيـر خبيثـة (الـداء النشـواني والذأب الحمامـي الجهـازي). علـى العمـوم يعتبـر المرضـى الأصغـر سـناً (عمـر أقـل مـن 50 سـنة) المرشـحين المفضليـن لمثـل هـذه المعالجـة القويـة. بالرغـم مـن هـذا أيضـاً فهـي تتغيـر في حالـة طـرق التطبيـق الداعمـة الأحـداث.

ولقـد تطـورت طـرق عديـدة لـزرع الخليـة الجذعيـة . في الاغـتراس *الذاتـي*، تجمـع الخلايـا الجذعيـة مـن الـدم المحيطـي أو مـن نقـي عظـم المريـض أثنـاء اعطـاء rhG-GSF . تحفـظ هـذه الخلايـا بـالبرودة، وتـذاب ثـم يعـاد تسـريب الخلايـا الجذعيـة التـي قـد تحمـل تلوثـاً بـالورم. إن زرع الخليـة الجذعيـة *المخالـف* هـو طريقـة يسـتأهل بـها نقـي العظـم شـاذ الوظيفـة ويسـتبدل بنقـي عظـم طبيعـي أو خلايـا جذعيـة مـن مصـدر موافـق، إمـا مـن معطـي قريـب أو غيـر قريـب. إعطـاء معالجـة كيماويـة عاليـة الجرعـة مـع أو بـدون معالجـة شـعاعية لتدميـر نقـي عظـم المريـض ، ثـم تتبـع بتسـريب خلايـا جذعيـة جديـدة والتـي تُطعـم وترمـم تكويـن الـدم الطبيعـي. معـدل المرضيـات التـالي للمعالجـة هـام، مـع معـدل وفيـات حوالـي 10-30٪. علـى كل حـال. فقـد وجُهـت التطويـرات باسـتمرار في المعالجـة المعدلـة لمناعـة والعنايـة الداعمـة لمنـع حـدوث داء الطعـم ضـد المضيـف «GVHD»، وهـو ظاهـرة مناعيـة ذاتيـة تـهاجم فيـها لمفاويـات النقـي المزروع أنسـجة الثوي). يُفحص كلا المعطي والمريض لمعرفة توافق كل مـن مسـتفيد البيـض الإنسـاني (HLA) ومركـب التوافـق النسـجي الأعظمـي (MHC) والتـي هـي بروتينـات موجـودة علـى جميـع الخلايـا يوجـد ثلاثـة صفـوف كبيـرة للHLA، متضـدات الصـف I (C,B,A) وثلاثـة صفـوف للMHC مسـتضدات الصـف I (DR, DQ, DP). مورثـات للHLA السـتة مرتبطـة بإحكـام بالصبغـي 6، وهـي غالبـاً موروثـة كعنقـود مفـرد مـن المورثـات، أو نمـط *فردانـي haplotype*. لذلـك. جميـع الأولاد هـم مثيـل نصفـي "half-match" (فرادنـي مطابـق haploid cntical) لكـلا الوالديـن، وجميـع الأشـقـاء لديـهم احتمـال 25٪ ليكونـوا مطـابقين بـالHLA لبعضـهم البعـض. تملـك زروعـات الHLA المماثلـة الغيـر قريبـة معـدلات أعلـى لحـدوث GVHD مـن زروعـات HLA مـن المعطـين القريبيـن نتيجـة لعـدم توافـق الHLA الأصغـري الآخـر. المرضـى الذيـن تلقوا خلايا جذعيـة غير مماثلـة سيحدث لديهم GVHD حـاد وخطـير. رفـض النقـي. ولا تنسـج نقـي مميـت. إن معـدلات المرضيـات والوفيـات المترافقـة مـع الزروعـات الغيـر موافقـة HLA(أقـل مـن خمسـة مـن سـتة أو جميـع السـتة مـن HLA النظيـر) ممكـن أن تكـون محظـورة prohibitive. الاغتراس *المماثل* يحدث عندمـا يتلقى المريـض النقـي مـن التـوأم. في هـذه الحـالات، يكـون كـلا المريـض والمعطـي مختاريـن بدقـة والنتـائج ممتـازة علـى المـدى الطويـل، بـالرغم مـن أن انعـدام الاسـتجابة المناعيـة ضـد المـرض البدئـي («تـأثير اللوكيميـا ضـد الطعـم»، مشـروح بالأسـفل) قـد تزيد من معدل النكس.

تاريخيـاً استخدمت زروعـات الخليـة الجذعيـة خلايـا جذعيـة مكونـة للـدم مشـتقة مـن نقـي العظـم مرشـوفة مـن العـرف الحرقفـي الخلفـي للمعطـي ثـم تسـرب وريديـاً لـدى المرضـى بعـد التثبيـط النقـوي بالمعالجـة المثبطـة للمناعـة. إن عمليـة تطعيـم وترميـم وظيفـة التكـون الدمـوي الطبيعيـة تسـتغرق أسـابيع عديـدة. يتطلـب المرضـى غالبـاً نقـل كريـات حمـراء وصفيحـات يوميـاً مـع الاستشـفاء أثنـاء هـذه الفتـرة مـن نقـص العـدلات المطـول لتقليـل الأخمـاج الجرثوميـة، الحمويـة والفطريـة المهددة للحيـاة. تتضمـن الاختلاطـات الأخـرى التهـاب المخاطيـة الشـديدة، التهـاب المثانـة النزفي، GVHD، نكس المرض، وقصـور الطعـم.

لقـد تطـورت تقنيـات زرع الخليـة الجذعيـة باكتشـاف نتـائج المعالجـة لـ rhg-CSF بجرعـة عاليـة في تحريـك الأعـداد الكبيـرة مـن الطلائـع المكونـة للـدم $CD34^+$ والخلايـا الجذعيـة مـن مواقـع نقـي العظـم إلـى الـدوران الجـائل. في معظـم الدراسـات، تبيـن أن اعطـاء المعطـين الأصحـاء جرعـة عاليـة مـن rhg-CSF إحـدث زيـادرة عابـرة بمقـدار 10-15 ضعـف في تركيـز $CD34^-$ الجائل عن المستويات الطبيعيـة. تجمـع هـذه الخلايـا المكونـة للـدم المحفـزة عبـر إجـراءات الرحـلان وتسـتخدم مكـان خلايـا نقـي العظـم مـن أجـل الـزرع. عندمـا تقـارن الخلايـا الجذعيـة المشـتقة مـن النقـي، فـإن الخلايـا الجذعيـة المحيطيـة المطعمـة أسـرع في تحسـين اسـترجاع العـدلات، الكريـات الحمـر، الصفيحـات التـالي للتثبيـط النقـوي. المرضـى الذيـن تلقـوا زروعـات خليـة جذعيـة مـن الـدم المحيطـي مخالفـة مـن أجـل الاضطرابـات الدمويـة البدئيـة قـد حصـل لديـهم نقـص في زمـن اسـترجاع

العدلات، متطلبات النقل، وطول البقاء في المشفى مع معدلات حدوث GVHD الحاد والنقي طويل الأمد مشابه للمرضى مزروعي النقي. لأن مجموعات الخلايا الجذعية من الدم المحيطي تحوي غالباً $CD34^{-}$ أكثر بـ5-4 أضعاف من الخلايا الجذعية النقوية أكثر بـ10 أضعاف من الخلايا التي ستنضج إلى لمفاويات في طعوم النقي، من الممكن أن تزيد معدلات حدوث GVHD المزمن. إن اكتشاف أن دم الحبل السري مصدر غني لخلايا $CD_34^{+}$ قاد إلى زروعات خلية جذعية من دم الحبل السري ناجحة. قدمت هذه الاجراءات التجريبية خيار علاجي آخر للمرضى الذين ليس لديهم معطين مماثلين HLA. إن ازديات التقدم قد أشار على أن الاستجابة الممتازة لبعض المرضى لزرع الخلية الجذعية المكونة للدم مرتبط بشكل جزئي بالتثبيط الفعال للمرض بالطعم المزروع حديثاً، والمشار إليه *بتأثير اللوكيميا ضد الطعم*. لقد وثقت الدراسات أن نُقاعة infusion لمفاويات المعطي تستطيع أن تعيد الهدأة للمرضى الذين لديهم دليل على النكس بعد الزرع المخالف للابيضاض النقوي المزمن (CML). وبشكل معاكس إنّ الاجراءات التي تنقص من التفاعل بين المعطي و المضيف تزيد من نكس المرض كمثال، معدل النكس عند المرضى الذين تلقوا زروعات مماثلة (توأم مطابق) والمرضى الذين تلقوا نقي خالي من الخلايا التائية كمحاولة لتقليل GVHD مزدادة.

إن مراقبة فعالية نُقاعات اللمفاويات في ضبط CML قاد إلى استنتاج أن التأثيرات المناعية للخلايا المخالفة المزروعة قد تكون أكثر أهمية من الرد الخلوي cytoreduction من أجل شفاء بعض الجناثات الدموية. ولاستغلال أكثر لهذه التأثيرات، يجري حاليا زروعات غير مُقلعة للنقي monmyeloablative والذي بواسطته يتلقى المرضى حميات كافية للمناعة ومشرطة بجرعات كافية تسمح لخلايا المعطي الجذعية المطعمة بدون رد خلوي عنيف. هذه «الزروعات الأصغرية» تنجم في النقي المختلط chimeric marrows (جزء المريض، جزء المعطي) بدون فترات هامة من نقص الخلايا أو تسوية تكون الدم. على الرغم من أن غالبية المرضى المستجيبين يتحول لديهم النقي إلى نقي مشتق من المعطي كاملاً مع الوقت. وهذا لا يزال تجريبياً، فهذه الإجراءات أصبحت باستعمال متزايد خاصة في المرضى الغير مؤهلين لإجراءات ذات سمية عالية أو يعانون من اضطرابات مناعية ذاتية غير خبيثة.

# اضطرابات التكون الدموي

## الفيزيولوجيا المرضية

إن أمراض الخلية الجذعية المكونة للدم تقطع حلقة التطور الطبيعية للخلية الجذعية مما ينتج عن ذلك نقص في إنتاج الذراري الناضجة (*فقر الدم اللاتنسجي*) أو فشل التمايز مع إنتاج كميات كبيرة من أشكال غير ناضجة (*عسرة تصنع النقي والابيضاض الحاد*). أمراض النقي التكاثرية، عسرة تصنع النقي، الاضطرابات الابيضاضية نوقشت في الفصل 47.

# قصور تكون الدم

## فقر الدم اللاتنسجي

إن فشل الخلية الجذعية المكونة للدم يقود إلى فقر الدم اللاتنسجي، الذي يتميز بنقص خلوي (نقص إنتاج السلاسل الدموية جميعاً) مع نقص في واضح النقي. أول ما وصفت هذا الداء من قبل Paul ehrlick عام 1888، حيث وجد أن عينات النقي المأخوذة من امرأة شابة توفيت بسبب فقر دم شديد ونقص في العدلات ناقصة التصنع بشدة. دراسات أحدث، أثبتت بأن المرضى المصابين بفقر الدم اللاتصنعي الشديد يملكون أقل من 1٪ من الأعداد الطبيعية للخلية الجذعية متعددة الكمون. وهم برغم ذلك يملكون خلايا لحمية وظيفية ومقادير طبيعية أو حتى مرتفعة من السيتوكينات الممرضة

### الأعراض السريرية والتشخيص

قد يكون البدء السريري لفق الدم اللاتنسجي مخاتلاً. وعادة يشتكي المرضى من أعراض مرتبطة بنقص الخلايا: وهن، تعب، ضيق نفس أو خفقانات بسبب فقر الدم، نزف لثوي، رعاف، نزوف نمشية أو فرفرية بسبب نقص الصفيحات، أو أخماج معاودة بسبب العدلات غير لوظيفية أو الناقصة، الفحص الفيزيائي طبيعي غالباً. وتساعد درجة نقص الخلايا في تعداد الدم المحيطي في تقييم شدة المرض (الجدول 46-3). وبشكل عام تعداد الشبكيات منخفض (عائد لنقص إنتاج الكريات الحمر) مع فقر دم كبير الخلايا ولا يوجد أرومات جوالة. يتطلب تأكيد التشخيص خزعة نقي عظم مع التقييم لإثبات نقص الخلوية ولنفي أمراض النقي الارتشاحية. في فقر الدم اللاتصنعي الشديد يبدي نقي العظم خلوية <5٪ مع زيادة تراكم الشحوم وعدد قليل من الخلايا المكونة للدم، إن وجدت أصلاً.

وعلى الرغم من عددها الناقص بشكل واضح فإن الخلايا المولودة والطليعية في النقي ناقص التصنع تكون طبيعة من الناحية الشكلية والوراثية (وهي حقيقة هامة تميز هذا المرض عن عسر تنسج النقي أو اللوكيميا). الخلايا السلفية والطليعية تكون موجودة في النقي الاتنسجي بنسبة أقل من 1٪ من المستويات الطبيعية. يوجد خلل واضح في هذه الخلايا الجذعية مع انخفاض قدرتها على تشكيل سلاسل خلوية سلفية متمايزة في الزجاج.

### السببيات والفيزيولوجيا المرضية

فقر الدم اللاتنسجي مرض غير شائع. نسبة الوقوع تتراوح بين 1-5/مليون من عامة الناس. ويكون الوقوع مسيطراً في الشباب (20-25 سنة) والمسنين (60-65 سنة). إن معدل الوقوع أعلى بثلاثة أضعاف

**الجدول 46-3: تشخيص فقر الدم اللاتنسجي الشديد**

الدم المحيطي: اثنين على الأقل مما يلي:
تعداد العدلات <500/ميكروليتر ($0.5\times10^9$/ليتر)
تعداد الصفيحات <20000/ميكروليتر ($20\times10^9$/ليتر)
فقر دم مع تعداد شبكيات مصحح <1٪
نقي العظم: الخلوية <25٪، غالباً <5-10٪

الجدول 46-4 أسباب فقر الدم اللاتنسجي المكتسبة

الأدوية

متعلق بالجرعة: أدوية العلاج الكيماوي، الصادات (كلورامفينيكول، تريميثو بريم – سولفا ميثوكسازول)

استعداد ذاتي اتجاه أدوية معينة idiosyncratic (معظمها غير مثبت): كلورامفينيكول، الكيناكرين، الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية، مضادات الاختلاج، الذهب، السولفاناميدات، السيميتيدين، البنسلامين

سموم: البنزين وغيره من الفحوم الهيدروجينية، المبيدات الحشرية.

أخماج خموية: التهاب كبد فيروسي، إبشتاين بار، فيروس عوز المناعة المكتسبة.

أمراض مناعية: تفاعل الطعم ضد المضيف في عوز المناعة، نقص غاما غلوبولينات الدم

البيلة الخضابية الليلية الانتيابية

التشعيع

الحمل

في البلدان المتطورة (تايلاند والصين) منها في الأمم الغربية الصناعية (أوربا وإسرائيل. وهذه الحقيقة لا يتم تفسيرها باختلاف التعرض للأشعة أو الأدوية. غالبية حالات فقر الدم اللاتنسجي مجهولة السبب، مع نسبة قليلة تحصل في سياق الاضطراب الولادي.

إن الأسباب المعروفة لفقر الدم اللاتنسجي المكتسبة كثيرة (انظر الجدول 46-4) وتتراوح من التعرض الإشعاعي المخمد للنقي إلى الحميات الشائعة والأدوية. ويعتبر وجود سوابق سمية نقوية بسبب الأدوية أو المواد الكيماوية (البنزين، الفحوم الهيدروجينية الحلقية المتواجدة في المنتجات البترولية، الغراء المطاطي، المبيدات الحشرية، والصبغات الكيماوية)، أو التشعيع بجرعة عالية عاملاً مؤهباً لفقر الدم اللاتنسجي. لأن هذه العوامل تؤذي بشكل مباشر الخلايا الجذعية المكونة للدم في طور التكاثر والتمايز بتحريض أذية الـ DNA. العناصر العلاجية كالعلاج الكيماوي السام للخلايا(خاصة العوامل المؤلكة) أو العلاج الشعاعي يستهدف كل الخلايا ذات الدورات التكاثرية السريعة وغالباً تحرض لا تصنع نقوي عكوس.

المعطيات المتراكمة ركزت على أن لمفاويات التوي هي المتهمة غالباً في تغير تكون الدم الطبيعي. إن الخلايا اللحمية في نقي العظم ومستويات السيتوكينات لدى مرضى اللاتنسج طبيعية. يحدث فقر الدم اللاتصنعي أيضاً في الأمراض الناتجة عن خلل التنظيم المناعي وبعد الأخماج الفيروسية. وهي موجودات تقترح آلية ثانية متواسطة بالمناعة لهذا المرض. إحدى الفرضيات تقول بأن المستفيد يتم تقديمه للجهاز المناعي بواسطة الفيروسات أو الأدوية مما يحرض الخلايا التائية السامة للخلايا والتي تقوم بعد ذلك بتدمير الخلايا الجذعية الطبيعية بشكل مستمر. في حالات نادرة 1 من 100000 من المرضى سوف يطور فقر دم لاتنسجي شديد بسبب تفاعلات دوائية غير طبيعية (تحساس). ومن غير الواضح فيما إذا كان هؤلاء الأشخاص يملكون تأهب وراثي غير معروف للحساسية للتعرضات(مثل مضادات الالتهاب الغير ستروئيدية، السولفانا ميدات، أو حمى ابشتاين بار) الموجودة بشكل شائع في غالبية السكان.

## المعالجة

معدل الحياة للمرضى غير المعالجين ضئيل ويتراوح بين 2-6 أشهر. لأن معظم المرضى يموتون بالخمج الشديد. العلاج الداعم بالصادات واسعة الطيف بالإضافة إلى العوامل المضادة للفيروسات والفطور قد نلجأ إليها عند وجود نقص شديد في العدلات. الصفيحات والكريات الحمر مفيد في المرضى العرضيين بشدة (مع الحذر اتجاه المرضى المؤهلين للزرع).

تركز المقاربات العلاجية الحالية لفقر الدم اللاتنسجي إما على استبدال الخلية الجذعية المؤوفة بزرع خلية جذعية أو ضبط الاستجابة المناعية الشديدة. كل المرضى الشباب المصابين بفقر الدم اللاتنسجي الشديد مع وجود معطي لنقي العظم موافق بالـHLA يجب أن يؤخذوا بعين الاعتبار الزرع النقي المغاير Allogenic . هذا الاجراء (انظر الفصل47) يهدف إلى استعادة الوظيفة الطبيعية للخلايا الجذعية ويعطي الفرصة الوحيدة للعلاج الشافي لهذا المرض وعلى الرغم من أن مدى النجاة طويل الأمد ممتاز (75 حتى 90٪) فإن الإمراضية الناجمة عن لزرع بحد ذاته تشكل مشكلة مستمرة. نتائج الزرع لدى المرضى بدون معطي متوافق الـ HLA ضعيفة.

لقد كانت الآليات المناعية المفترضة في إحداث الأدوية لفقر الدم اللاتنسجي الدافع إلى مقاربات مثبطة للمناعة في معالجة المرضى في المرضى المسنين، حيث أن هؤلاء غير قادرين على إيجاد معطي خلية جذعية موافق، أو أن هؤلاء غير مؤهلين من نواح أخرى لزرع الخلية الجذعية. وقد سمح العلاج بالغلوبولين المضاد للخلايا التيموتية (ATG)، والغلوبولين المضاد للمفاويات (ATG) مع السيكلوسبورين (مثبط نوعي للخلايا التائية) باستعادة وظيفة النقي (وبالتالي التخلص من نقل الصفيحات وكريات الدم الحمراء) في 70-80٪ من المرضى ، مع معدلات بقيا لمدة 5 سنوات عند 90٪ من المستجيبين. تتضمن التأثيرات الجانبية لـ ATG وَ ALG حدوث التأق وداء المصل بسبب وجود مستضدات الحصان أو الأرنب في المصل المضاد. ولكن هذه التأثيرات محددة لنفسها، ينكس ويعاود المرض لدى غالبية المرضى وهذا يمكن علاجه بمعالجة ATG وَ ALG إضافية. عوامل مثبطة للمناعة أحدث (مثل mycophenolate mofetil)، الأندروجينات، وعوامل تجريبية. المعالجات الكيماوية التقليدية كالسيكلوفو سفاميد عادة سامة جداً. لأن إنتاج السيتوكينات داخلي المنشأ مرتفع عادة لدى مرضى فقر الدم اللاتنسجي، الاستعمال الروتيني لعوامل النمو مثل rhG-CSF، EPO، أو عامل الخلية الجذعية غير فعال على العموم. ولكن عند المرضى المستعصيين، يظهر أن الإعطاء طويل الأمد للسيتوكينات المؤشبة له تأثيرات مقوية لخلايا الدم. المرضى الذين بقيوا على قيد الحياة بعد تلقي المعالجة الأولية لمرض يبقون على خطورة عالية لنشوء اضطرابات دموية أساسية أخرى مثل عسر تنسج النقي، اللوكيما، والبيلة الخضابية الانتيابية الليلية. العلاقة ما بين مثل هذه الاضطرابات النسيلية وإمراضية فقر الدم اللاتنسجي بحد ذاتها تبقى مثاراً للجدل.

VIII 47 الفصل

# الاضطرابات النسيلية للخلية الجذعية المكونة للدم

يتضمن التحول الخلوي الخبيث اضطرابات مركبة في النضج والتمايز الخلوي، وتقترح النظرية متعددة الخطوات للتكون الأورومي بأن هذه الاضطرابات قابلة للانفصال وقد تساهم بالتقدم التدريجي من خلية طبيعية إلى خلية متحولة بشكل كامل. وتشكل الدورات المستمرة للخلايا المكونة للدم وسطاً لتطور اضطرابات مورثية نسيلية تدعم هذا النموذج. وتؤدي الاضطرابات النسيلية للخلية الجذعية المكونة للدم إلى ظهور مجموعة من الأمراض الابيضاضية وما قبل الابيضاضية. تؤدي الاضطرابات البدئية في النضج إلى ظهور عسرة *تضع النقي*، بينما يؤدي فقدان التحكم الطبيعي بالتكاثر إلى أمراض النقي التكاثرية. كل هذه الاضطرابات هي ما قبل ابيضاضية مع معدل تحول متبدل ولكن محدد جيداً إلى ابيضاض حاد.

## اضطرابات عسر تصنع النقي

تتميز متلازمة عسرة تضع النقي (MDS) بتكون دموي مضطرب ومضطرب في واحد أو أكثر من الصفوف الخلوية النقوية الكبرى. يكون لدى المرضى نقص خلوي شامل على الرغم من وجود أعداد طبيعية أو زائدة من الخلايا المكونة للدم في نقي العظم. يترافق النضج المضطرب مع ازدياد الموت الخلوي المبرمج *apoptosis* داخل النقي، والذي يسهم بنقص تحرير الخلايا الناضجة إلى المحيط.

الـ MDS البدئي مرض يحدث غالباً لدى الأشخاص المسنين بمعدل 500/1 تقريباً في الفترة التي تتراوح بين عمر 60- 75 سنة. معظم الحالات مجهولة السبب على الرغم من أن الوقوع يزداد لدى الأشخاص ذوي التعرض المسبق للإشعاع، العلاج الكيماوي والكيماويات العضوية (مثل البنزين). قد يحدث MDS الثانوي في أي عمر بعد العلاج الكيماوي (العوامل المؤلكة، الانترا سيكلينات). العلاج بالإشعاع المؤين. وزرع نقي العظم من أجل السرطانات الأخرى. يشكل MDS الثانوي 10 إلى 15٪ من جميع حالات MDS المشخصة. وبينما تزيد علاجات السرطانات البدئية من مدة الحياة فإن حدوث عسر تضع النقي الثانوية يميل لأن يزداد أيضاً.

## التشخيص

معظم مرضى الـ MDS يحالون للتقييم بعد كشف نقص خلايا محيطي بالصدفة. يأتي المرضى العرضيين بموجودات متعلقة بالتأثيرات الثانوية لنقص الخلايا وتتضمن: نزف، كدمات bruising، خمج، تعب، وهن. زلة بسبب نقص الصفيحات، ونقص البيض وفقر الدم. الفحص الفيزيائي غير موجه عادة، على الرغم من أنّ 25٪ من المرضى أو أكثر قد يكون لديهم ضخامة طحال. إضافة إلى نقص الخلايا فإن لطاخة الدم المحيطي تبدي اضطرابات شكلية مميزة. الخلايا الحمراء كبيرة الحجم مع تنقط ولوع بالأساس. العدلات ناقصة التجنب وناقصة التفصص، مع نواة ثنائية الفص مميزة ويسمى ذلك *اضطراب بلغر - هيوت الكاذب pseudo-pelger-huet anomaly*. ويجب توقع وجود تشوه pelger-huet. عندما تظهر تعدادات خلوية تفريقية آلية أعداداً كبيرة من العصابات bands.

نقي العظم في الـ MDS عادة طبيعي الخلوية أو مفرط الخلوية. إلا أن 10٪ المرضى قد يكون لديهم النقي ناقص الخلوية. وتشمل تبدلات سوء التصنع السلاسل الخلوية الثلاث. السلسلة الحمراء تبدو ضخمة الأرومات مع خلايا متعددة النوى أو تطور نووي هيولي غير متزامن. السلسلة النقوية تبدي نضج ضعيف مع انحراف نحو اليسار باتجاه الأشكال النقوية الأبكر. ارتفاع أعداد الأرومات النقوية أمر شائع. تزداد هذه الأعداد مع التطور باتجاه الابيضاض الحاد. قد تتواجد نواءات صغيرة جداً «نواءات صغيرة جداً ولا حبيبية». ويظهر الفحص بالمجهر الالكتروني للنقي تبدلات خلوية (زيادة الكروماتين النووي، فجوات هيولية. ونفاطات غشائية blcbs) مميزة لزيادة الموت الخلوي المبرمج. على الرغم من أنه قد تشاهد الأرومات النقوية. ولكن يجب أن تكون أقل من 20٪ من حجيرة النقي.

ويجب الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الأخرى لسوء تضع النقي مثل عوز فيتامين $B_{12}$. أو عوز الفولات. استعمال الكحول. العلاج الكيماوي. وفيروس عوز المناعة الإنساني المكتسب HIV. ويجب تمييز المرضى الذين يشك بوجود سوء تصنع النقي لديهم مع وجود نقص خلوية النقي عن فقر الدم اللاتنسجي. ويثبت التحليل الخلوي المورثي لنقي العظم وجود اضطرابات صبغية نسيلية في ثلث وحتى نصف المرضى. إن تحديد بعض الحذوفات المورثية وتبدلات المواضع الصبغية المطابقة لتلك المشاهدة في ابيضاض الدم النقوي الحاد يشير إلى آليات مشابهة في أذية نسيلية الخلية الجذعية النقوية (الجدول 47-1).

## التصنيف والإنذار

يتنوع السير السريري لـ MDS بشكل واسع. فبعض المرضى يعيشون حياة طبيعية إلا أن الغالبية يموتون باكراً بسبب الاختلاطات المتعلقة بنقص الخلايا و/أو قصور النقي. 15-20٪ من المرضى يموتون بسبب

الجدول 47-1: الشذوذات الخلوية الوراثية ذات الأهمية الإنذارية في الابيضاض النقوي الحاد

| الشذوذ | التواتر | هجوع كامل/(هجوع كامل مستمر) |
|---|---|---|
| إنذار حسن | | |
| Inv (16) | ٪5 | ٪90< (٪80–50) |
| (21-8)[*] | ٪5 | ٪90< (٪80–50) |
| (18،15)[†] | ٪10-3 | ٪95–70 (٪85–60) |
| إنذار متوسط | | |
| طبيعي | ٪50–30 | ٪80–50 (٪25–15) |
| إنذار سيئ | | |
| 5-5q،7-7q،8[+] | ٪15 | ٪50–30 (٪6>) |
| 8+ | ٪15–10 | ٪65-40 (٪5>) |

بسبب الابيضاض الحاد النقوي. وكما في AML (انظر لاحقاً)، فإن التاريخ الطبيعي لبعض متلازمات MDS مرتبطة بشذوذات خلوية مورثية خاصة، ويجب أن تجرى دراسات جزيئية دقيقة للنقي عند التقييم البدئي. على سبيل المثال، يترافق MDS مع حذف معزول في الذراع الطويل للصبغي 5 (المشار إليه dcnovo5q-syndrome) مع سير سريري حسن. والمرضى غالباً نساء مسنين يأتون بفقر دم معند كبير الخلايا، مع تعداد صفيحات طبيعي أو مرتفع، وانذار سريري حسن. يعيش المرضى غالباً لسنوات عديدة مع نقل كريات دم حمراء متقطع، وخطورة التحول الابيضاضي قليلة، على العكس يترافق الـ MDS المترافق مع حذف الذراع القصير للصبغي 7(7q) أو تثلث الصبغي 8 غالباً مع نتائج سريرية سيئة (الجدول 47-1).

وبشكل تقليدي، قد صنف الـ MDS بحسب النظام الفرنسي – الأمريكي – البريطاني (FAB) (الجدول 47-2) إلى خمسة أصناف اعتماداً على شكل خلوية النقي ونسبة الأرومات، هذه الأصناف هي: فقر الدم المعند، فقر الدم المعند مع أرومات حديدية حلقية، فقر الدم المعند مع فرط الورمات، فقر الدم المعند مع فرط الأرومات في طور التحول، وابيضاض دم نقوي مزمن بالوحيدات. الأكثر حداثة، أن منظمة الصحة العالمية (WHO) جددت المعايير التصنيفية بدمج معايير FAB مع الموجودات المورثية وموجودات نقي العظم (الجدول 47-3). على العموم، فإن مرضى فقر الدم المعند مع فرط الأرومات أو نقص الخلوية المعند مع عسر تصنع متعدد السلاسل نصيبهم قليل. ولكن هذا التصنيف يرتبط فقط بشكل تقريبي مع البقيا على العموم (الجدول 47-2) طورت مجموعة العمل نظام التقييم الانذاري الدولي (IPSS) من أجل تنبؤ أفضل بالنتائج السريرية. يقسم IPSS مرضى MDS إلى ثلاثة مجموعات إنذارية اعتماداً على الشذوذات الخلوية الموروثة، نقص الخلايا، العمر المتقدم، والنسبة المئوية للأرومات في النقي (جدول 47-4).

يقدر العمر الوسطي في عسر التصنع النقوي بأقل من سنتين. ولسوء الحظ، فالخيارات العلاجية لهذا الاضطراب محدودة. كما في اضطرابات الخلية الجذعية الدموية الأخرى، والعلاج الشافي الوحيد هو زرع الخلية الجذعية المخالف (انظر الفصل 46). كل المرضى دون سن الأربعين من العمر ولديهم المستضد HLA للكريات البيض متوافقاً مع معط شقيق يجب أن يمنحوا هذا الإجراء. تتراوح معدلات البقيا طويلة الأمد عند المرضى الشباب الذين تلقوا زروعات من معط شقيق موافق من 45 إلى 75٪. يجب اعتبار المرضى الشباب أيضاً مرشحين لزروعات من معط غير قريب أو غير موافق. وهناك خطط علاجية متنوعة لمعظم المرضى غير المؤهلين لزرع الخلايا الجذعية. فالمرضى المسنين لا يتحملون أو لا يرغبون بمدخلات هجومية دون وجود أمل بالشفاء. يعالج مرضى MDS ذوي الخطورة المنخفضة للتحول الخبيث بشكل أفضل بنقل الكريات الحمر والصفيحات. وقد نجح تناول عوامل النمو G-(CSF,GM-CSF,EPO) في علاج فقر الدم ونقص العدلات المتعلق بـ MDS وانقاص حاجات النقل لدى بعض المرضى. ويجب إعطاء الأهمية أيضاً للعلاجات الغريبة الواعدة إذا كانت متاحة.

يُعالج المرضى الذين لديهم اضطرابات خلوية مورثية تؤهبهم لحدوث ابيضاض أو لديهم مستويات عالية من الأرومات في الدم كما أن لديهم ابيضاض نقوي حاد AML. ولكن العلاج الكيماوي التقليدية تحقق معدلات هجوع منخفضة مع فترات قصيرة من التحرر من المرض ونسبة نكس عالية خلال أول 12-18 شهر. وبشكل عام لا يترافق العلاج مع ازدياد هام في مدى الحياة، حتى لدى المرضى الذين يحصل لديهم هجوع. الـ MDS الثانوي صعب العلاج للغاية وغالباً ما يتطور نحو ابيضاض نقوي معند. وحاليً يتم التحري عن جدوى استعمال عوامل محرضة على التمايز، جرعات كيماوية منخفضة، ومواد معدلة للمناعة.

الجدول 47-2: التصنيف الفرنسي – الأمريكي – البريطاني (FAB) لاضطرابات عسرة تصنع النقي

| الصنف | الدم | النقي | التطور نحو الابيضاض (٪) النقوي إلى الحاد | معدل البقيا الوسطي (الأشهر) |
|---|---|---|---|---|
| فقر الدم المعند (RA) | أرومات <1٪ | أرومات <5٪ | 16 | 50 |
| فقر الدم المعند مع أرومات حديدية حلقية (RARS) | أرومات <1٪ | أرومات <5٪ | 15 | 65 |
| فقر الدم المعند مع فرط الأرومات (RAEB) | أرومات <1٪ | أرومات 5-20٪ | 48 | 15 |
| فقر الدم المعند مع فرط أرومات في طور التحويل (RAEB-T) | أرومات <1٪ | أرومات 20-30٪ | 62 | 9 |
| ابيضاض نقوي مزمن بالوحيدات (CMML) | أرومات >$1\times10^9$/ليتر | أي عدد من الأرومات | 29 | 23 |

**الجدول 47-3: تصنيف WHO لتلازمات عسر تصنع النقي**

| الصنف | موجودات الدم | موجودات نقي العظم |
| --- | --- | --- |
| فقر الدم المعند(RA) | فقر دم، لايوجد أو نادراً ما تشاهد أرومات | عسر تصنع في السلسلة الحمراء فقط، <5٪ أرومات، و<15٪ أرومات حديدية حلقية |
| فقر الدم معند مع أرومات حديدية حلقية (RARS) | فقر دم، لايوجد أرومات | ≥15٪ أرومات حديدية حلقية، عسر تصنع في السلسلة الحمراء فقط، <5٪أرومات |
| نقص خلايا معند مع عسر تصنع متعدد السلاسل(RCMD) | نقص خلايا(ثنائي أو شامل)، أرومات غائبة أو نادرة، <1×10⁹/ليتر وحيدات | عسر تصنع في ≤10٪ من الخلايا في سلسلتين أو أكثر من السلاسل النقوية، <5٪ أرومات، لايوجد جسيمات أور، <15٪ أرومات حديدية حلقية |
| نقص خلايا معند مع عسر تصنع متعدد السلاسل مع أرومات حديدية حلقية (RCMD-Rs) | نقص خلايا(ثنائي أو أكثر)، أرومات غائبة أو نادرة، لايوجد جسيمات أور، <1×10⁹/ليتر وحيدات | عسر تصنع في ≤10٪ من الخلايا في سلسلتين أو أكثر من السلاسل النقوية، <5٪ أرومات، ≤ 15٪ أرومات حديدية حلقية، لايوجد جسيمات أور |
| فقر دم معند نع فرط الأرومات 1-RAEB | نقص خلايا، <5٪ أرومات، لايوجد جسيمات أور، و <1×10⁹/ليتر وحيدات | عسر تصنع في سلسلة أو أكثر، 5-9٪ أرومات، لايوجد جسيمات أور |
| فقر دم معند مع فرط الأرومات 2-RAEB | نقص خلايا، 5-19٪ أرومات، جسيمات أور ±، <1×10⁹/ليتر وحيدات | عسر تصنع أحادي أو عديد السلسلة، 10-19٪ أرومات، ± جيسمات أور |
| متلازمة عسر تصنع النقي- اللامصنفة(MDS_U) | نقص خلايا، أرومات غائبة أو نادرة، لايوجد جسيمات أور | عسر تصنع وحيد السلسلة، <5٪ أرومات،لايوجد جسيمات أور |
| MDS المترافق مع حذف معزول للصبغي(q5) | فقر دم، تعداد الصفيحات طبيعي أو مزداد، و <5٪ أرومات | نواءات طبيعية أو مزدادة مع نواة ناقصة التفصص، <5٪ أرومات، شذوذ مورثي خلوي معزول بحذف q5، لايوجد جسيمات أور |

**الجدول 47-4: نظم التقييم الإنذاري الدولي(IPSS) لاضطرابات عسرة تصنع النقي**

| العلامة | الأرومات | النمط الطبيعي | نقص الخلايا | العلامة الكلية | معدل التقيا الوسطي (سنوات) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | ٪5> | طبيعي 20q-5q-Y20 | قلة خلايا(0-1) | 0 | 5-7 |
| 0.5 | ٪10-5 | كل الشذوذات الأخرى | قلة خلايا(2-3) | 1.0-0.5 | 3.5 |
| 1 | - | صبغي7 شاذ، >3شذوذات | – | 2-1.5 | 1.2 |
| 1.5 | ٪20-11 | | | 2.5 أو أكثر | 0.4 |
| 2 | ٪30-21 | | | | |

*نقص الخلايا يعرف كما يلي: خضاب< 10غ/دل عدلات<1500/ميكروليتر، صفيحات<100000 /ميكروليتر

## أدواء النقي التكاثرية (MPDs)

أدواء النقي التكاثرية (MPDs) هي اضطرابات نسيلية في الخلية الجذعية تتميز بفرط البيض، فرط الصفيحات، فرط الكريات الحمر، ضخامة الطحال، وفرط خلوية النقي. وتقسم هذه الأمراض إلى أربع مجموعات مرتكزة على نوع الخلية الغالبة المفرطة التكاثر، احمرار الدم (PV)، فرط الصفيحات الأساسي (ET)، الحؤول النقوي مجهول السبب أوتليف النقي، وابيضاض الدم النقي المزمن (CML). كل هذه الأمراض يمكن أن تترافق مع تطور نسيلي إلى ابيضاض حاد، وباستثناء الـ (ML)، فإن الابيضاض الحاد مع ذلك هو اختلاط نادر و متأخر الحدوث. إن العلامة المميزة لأدواء النقي التكاثرية هي قصور الخلية الجذعية في استجابتها للآليات المنظمة الراجعة الطبيعية لكتلة الخلايا المولدة للدم. تبدي الخلايا الجذعية المأخوذة من المرضى المصابين بأدواء النقي التكاثرية نمواً مستعمراً في الزجاج بوجود المصل دون إضافة السيتوكينات الخارجية المنشأ. وقد أصبحت هذه التقنية وسيلة معيارية لتشخيص أدواء النقي التكاثرية.

## احمرار الدم polycythemia vera (PV)

احمرار الدم هو اضطراب رئيسي في الخلية الجذعية يتميز بازدياد كتلة خلايا الدم الحمراء الجوالة (RCM) كلمة: polythemia تعني زيادة خلايا الدم الحمراء في الدم وهذا قد يكون أساسي، ناجم عن خلل في الخلية الجذعية (PV)، أوثانوي، ناجم عن ازدياد نتاج خلايا الدم الحمراء كاستجابة للمنبهات الفيزولوجية، بوجود EPO، تتمايز طلائع الخلايا الجذعية متعددة الكمون إلى طلائع الكريات الحمر الباكرة وفي النهاية كريات حمر تحمل الخضاب. وإن قدرة البدن على زيادة إنتاج الكريات الحمر في حالات نقص الأكسجة، فقر الدم، انحلال الدم، والخسارات الدموية الحاد تؤمن ايصال الأوكسجين بشكل مستمر إلى الأنسجة وعند إنتاج المزيد من الـ EPO . وبالتالي يتناقص إنتاج الكريات الحمر، ومستوى خضاب المصل يبقى طبيعي. عندما يشخص المرض لأول مرة بارتفاع مستوى الخضاب فإن التقييم الأولي يجب أن يركز على أنه فيما إذا كان هناك زيادة في RCM (تكوين كريات حمر مطلق) Red blood Cell Mass) أو أن RCM طبيعي مع تناقص حجم

البدن الكلي (كثرة كريات حمر واضح). حالما يكشف ارتفاع RCM ، فيجب تظافر الجهود لتحديد فيما إذا كان نتاج الكريات الحمر المرتفعة ناجم عن استجابة فيزيولوجية لمستويات EPO المرتفعة، أو أنه ذو تكاثر مستقل ذاتياً بحيث يعكس وجود اضطراب أساسي في الخلية الجذعية. وفقط الحالة السابقة هي احمرار دم حقيقي.

إن الـ PVهو اضطراب نسلي بدئي بالخلية الجذعية من منشأ غير معروف، يتميز بفرط كريات حمر مسيطر ومترافق مع اضطراب أخرى في التكون الدموي. فحوالي نصف المرضى نجد لديهم اضطرابات مرافقة في الكريات البيض و/أو الصفيحات. وقد كان تشخيص الـ PV يعتمد على مبدأ الاستبعاد أو نفي الأسباب الأخرى. وقد اعتمدت المعايير التشخيصية على ارتفاع RCM . الضخامى الطحالية، كثرة الصفيحات، كثرة البيض، حذف نقص الأكسجة والأسباب الثانوية لكثرة الحمر، وارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض ومستويات B12 في المصل. وقد قادت المعلومات الأكثر حداثة عن الفيزيولوجيا الإمراضية للمرض إلى معايير تشخيصية جديدة.

إن تطابق نسيلة النقي الشاذة. مستويات EPO مفيد في وضع تشخيص PV الأساسي يحدث احمرار الدم في 1 إلى 3 من أصل 100000 شخص. مع عمر وسطي للهجمة يقدر بـ 65 سنة. يعد التشخيص والعلاج الباكرين لاحمرار الدم أمراً هاماً لأن المرضى غير المعالجين يكونون على درجة عالية من الخطورة للمراضة والموت بسبب الأمراض الصحية الخثرية في الدوران المخي، الاكليلي، والمساريقي. 20٪ من المرضى يأتون بأعراض خثارات وريدية وشريانية. ويشكو المرضى بشكل نموذجي من صداع، مشاكل بالرؤية، تغيم فكري، وحكة بعد الحمام. ويعد وقوع الحوادث الوعائية الانسدادية مثل السكتة الدماغية، الهجمات الاقفارية العارضة، نقص التروية القلبية، وآلام الأصابع، تشوش الحس، والموات من الأمور الشائعة. كما قد يحدث خثارات رئوية، كبدية، وردية عميقة، وفي وريد الباب. بالمقابل، قد يصبح المرضى مؤهبين للحوادث النزفية والتي يفترض أنها ناتجة عن وظيفة غير طبيعية للصفيحات.وقد يأتي مثل هؤلاء المرضى بنزف هضمي. يظهر الفحص الفيزيائي بشكل شائع وجود انسداد في الوريد الشبكي. زرقة متوردة ruddy cyanosis . وضخامة طحال. يبدو الدم المحيطي غالباً صفير الخلايا، مع أوبدوت وجود نقص في الحديد. فحص النقي يظهر فرط في الخلوية. الملامح الخلوية المورثية تكون طبيعية عادة زمن التشخيص، وحدوث اضطرابات خلوية مورثية نسيلية يعلن عن بدء التحول الخبيث في المراحل الأخيرة من هذا المرض.

بدون علاج، يموت يصف المرضى خلال 18 شهر بسبب الاختلاطات الخثارية. مع العلاج، يصبح احمرار الدم مرضاً مزمناً ومترقياً. خطورة التحول نحو تليف النقي وابيضاض الدم النقوي تقدر بـ 5-20٪ خلال 20 سنة. المرضى المتقدمين بالعمر، والذين لديهم قصة خثار سابقة ومستويات هيماتوكريت عالية يكونون على درجة عالية من الخطورة لوقوع حوادث وعائية متلاحقة. ولذلك تصبح الفصادة المتقطعة ركناً أساسياً في العلاج. وتستعمل الجرعات المنخفضة من الأدوية الكيماوية بشكل شائع العلاج فرط البيض والصفيحات. وتضمنت العلاجات القديمة استعمال العوامل المؤلكة والفسفور المشع ($^{32}P$). أما المعالجات الحديثة فتعتمد بشكل كبير على الهيدروكسي يوريا والانترفيرون. أهداف المعالجة هي هيماتوكريت أقل من 45٪ عند الرجال ومن 42٪ عند النساء، ولا بد من الحذر عند استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسبرين بسبب خطورة النزف الهضمي. ومع المعالجة الفعالة فإن معدل الحياة طويل الأمد يكون غالباً.

## فرط الصفيحات الأساسي (ET)

الـ ET هو اضطراب بالخلية الجذعية متعددة الكمون يؤدي إلى مستويات مرتفعة من الصفيحات والكريات البيض. وظيفة الصفيحات ومدة حياتها طبيعيتان. وكما في احمرار الدم فإن منشأ الآفة غير معروف. ولأن تعداد الصفيحات المرتفع يمكن عزوه إلى أخماج جرثومية، انتان دم، عوز الحديد، أمراض مناعية ذاتية، والأدواء الخبيثة. فإنه من الواجب نفي الأسباب الأخرى للمرض قبل وضع تشخيصET . يتطلب التشخيص وجود تعداد صفيحات يتجاوز $600000\times10^9$/ليتر مع كتلة طبيعية للكريات الحمر ( RCMطبيعي). مستويات حديد طبيعية، وفحص نقي ينفي ووجود صبغي فيلالفيا المشخص لـ CML، وبعكس الأمراض النقوية التكاثرية الأخرى، فإن الخلايا النقوية المأخوذة من مرضى الـ ET غالباً لا تظهر نمو نسلي مستقل عن عوامل النمو. أكثر من ذلك، فقد أوضحت الدراسات النسيلية، أن حوالي 50٪ فقط من النساء، اللواتي شُخص لديهن ET يملكون تكون دم نسيلي. وذلك بشكل غير مشابه للأمراض التكاثرية النقوية الأخرى (MPDs). وبذلك فمن المحتمل أن يكونET ممثلا لاضطراب سريري مغاير للجنس. دراسات أعمق مطلوبة لتحديد فيما إذا كان مرضى الـ ET بالفعل على خطورة للاختلاطات الأكثر شيوعاً لـ MPDs، متضمنة الداء الخثري والتحول إلى ابيضاض حاد.

إنّ الـ ET مرض غير شائع مع ازدياد أعداد الحالات المكشوفة لدى أشخاص لا عرضيين بالفحص المخبري الروتيني. وعلى الرغم من أن العمر الوسطي لبدء المرض اصغر من 60-65 سنة فإن 10-25٪ من المرضى أصغر من 40 سنة. حتى ثلثي المرضى لاعرضيين. تتضمن الأعراض الحركية الوعائية:صداع، دوخة، تبدلات بالرؤية، واحمرار *الأطراف المؤلم erythromelalgia* (ألم حارق مع حماوى في اليدين والقدمين). وقد تحدث اختلاطات خثارية شريانية خطيرة مثل الهجمات الاقفارية العارضة، السكتة الدماغية، الاختلاجات، الخناق الصدري، واحتشاء العضلة القلبية. وفي حالات نادرة تحدث آفات جلدية فرفرية أو أورام دموية. خطورة النزف الهضمي أقل من 5٪.

وبشكل عام، فإن معدلات الحياة للمرضى المصابين بهذا الاضطراب مشابهة لتلك المشاهدة في الاشخاص المماثلين بالعمر وغير المصابين بالمرض خطورة التحول الابيضاضي منخفضة (3 إلى4٪) بالمقارنة مع MPDs الأخرى. ولكن المراضة الناجمة عن الحوادث النزفية والخثارية عالية. يتحدد العلاج بالأعراض وبالعلامات السريرية حيث تكون الجرعات المنخفضة من الأسبرين فعالة في التخلص من الأعراض العصبية، وتملك خطورة منخفضة لإحداث النزف. المرضى ذوي العمر المتقدم، مع قصة خثار سابقة وفترة طويلة من الإصابة بالمرض يكونون عرضة لحوادث وعائية في المستقبل ويعالجون بالعوامل المنقصة للصفيحات. الهيدروكسي يوريا، وهو عامل مثبط للنقي بشكل غير نوعي، هو الأكثر استعمالاً لإنقاص الصفيحات وتعداد البيض، ولكن تأثيراته بعيدة المدى المحرضة على الابيضاض وتأثيراته المشوهة لاتزال غير معروفة. ولهذا السبب، لا يعالج المرضى

الشباب و/ أو الحوامل حتى يصبحوا عرضيين. ويستعمل أيضاً Anagrelide . وهو عامل مضاد للصفيحات يعطى فموياً ويثبط بشكل مباشر نضج النواءات، والانترفيرون-α، مُعدل حيوي يغير بطريقة ما بولوجيا النسلية الخبيثة. على كل حال، فإن جميع هذه العوامل تتطلب اعطاء طوال الحياة لضبط المرض. معتبرة أن جزء هام من المرضى المصابين بالـ ET هم نساء شابات في سن الإنجاب. ومقاربة الحوامل المصابات تشكل مشكلة مستعصية. فالمصابات تال ET يملكن معدلات عالية للاملاص. وعلى الرغم من عدم توفر دراسة كافية، فقد اقترحت بعض الدراسات على أعداد صغيرة أن الانترفيرون والأسبرين قد يحسنان فرصة الحصول على نتائج ناجحة من الحمل.

## تليف النقي (الحؤول النقوي مجهول السبب)

تليف النقي هو اضطرابات نسيلي في الخلية الجذعية يتميز بتليف نقوي زائد غير طبيعي يقود بالنهاية إلى قصور النقي ويعتقد بوجود طلائع نقوية غير طبيعية تؤدي إلى ظهور نواءات سيئة التصنع تفرز مستويات زائدة من عوامل نمو مصورات الليف. تعمل هذه السيتوكينات على مصورات الليف الطبيعية وغيرها من الخلايا اللحمية محرضة إياها على التكاثر المفرط وترسب الكولاجين. ومع الوقت، تقود زيادة التليف في نقي العظم إلى تحرر الطلائع المكونة للدم متعددة الكمون إلى المحيط. ومن ثم تهاجر هذه الخلايا وتعيد بناء نفسها في مواقع أخرى. وبذلك يتحول التكون الدموي خارج نقي العظم إلى أنسجة أخرى، ولاسيما الطحال والكبد وتسمى هذه العملية *بالتكون الدموي خارج النقوي Extramedulary hematopiesis*.

تليف النقي (الحؤول النقوي مجهول السبب) مرض نادر يصيب الأشخاص المسنين مع معدل وقوع سنوي يقدر بـ 0.5 حالة لكل 100000 في المراحل الباكر من المرض، يكون المرضى لاعرضيين. بعد ذلك، يشكو للرضى من تعب وضيق نفس مترقيين يعود إلى فقر الدم أو التخمة satiety الباكرة وألم أو امتلاء الربع العلوي الأيسر المترافق مع الضخامة الطحالية والاحتشاء الطحالي. أكثر من نصف المرضى يطورون ضخامة كبدية طحالية عرطلة. في المراحل الأكثر تقدماً، يشكو المرضى من أعراض عامة مثل الحمى، نقص الوزن، والتعرق الليلي. ومع تطور قصور النقي، تبدأ اختلاطات نقص العدلات والصفيحات بالظهور. ويشكل النزف الناتج عن تخثر مستمر منتشر داخل الأوعية خطراً على المريض. قد يسبب أيضاً التكون الدموي خارج النقي في الأجواف الجنبية والبريتوانية وكذلك الجملة العصبية المركزية أعراضاً.

يوضع تشخيص الحؤول النقوي مجهول السبب بإثبات وجود تليف في نقي العظم مع كتلة حمر طبيعية وغياب صبغي فيلادلفيا (المشخص لـ CML) وضخامة الطحال مع وجود دليل على التكون الدموي خارج النقي. وتتواجد درجات متنوعة من نقص الخلايا. ويشاهد بشكل شائع في الدم المحيطي كريات حمر دمعية وكذلك خلايا نقوية غير ناضجة غير ابيضاضية، خلايا مولدة للحمر وكريات بيض.

معدل الحياة الوسطى ضئيل ويتراوح بين 2-5 سنوات. العوامل الإنذارية السيئة هي:عمر أكبر من 60 سنة، النسب المئوية العالية للأرومات الجوالة، فرط البيض، فقر الدم، نقص الصفيحات، الضخامة الكبدية الطحالية، وجود شذوذات خلوية وراثية ووجود أعراض جهازية. التحول الابيضاضي يحدث لدى 8-10٪ من المرضى تتضمن الأسباب الأخرى للموت، قصور قلب، خمج، نزف داخل القحف، وصمة رئوية لايوجد علاج شافي لهذا المرض. قد نحاول إجراء زرع خلية جذعية مغاير للمرضى الشباب المصابين بالمرض. يستخدم نقل الدم الملطف وإعطاء الأندروجينات و/أو الستروئيات القشرية للحفاظ على مستويات الكريات الحمر. يمكن استخدام الهيدروكسي يوريا لإنقاص فرط الصفيحات وفرط البيض. ويجري استئصال الطحال للمرضى الذين لديهم ضخامة طحال عرضية، نقص صفيحات معند، أعراض فرط استقلاب، فرط توتر وريد الباب، والنتائج مرضية بشكل عام. ويمكن إجراء تشعيع طحال ملطف للمرضى غير الجراحيين. وبشكل عام، لايوجد حتى الآن علاج يطيل أمد الحياة أو يعوق تطور المرض بشكل هام.

## الابيضاض النقوي المزمن CML

الـ: CML هو مرض تكاثري نقوي يتميز بزيادة مسيطرة في خلايا السلسلة المحببة، مع فرط تصنع في الصفيحات وخلايا السلسلة الحمراء. ويتميز عن باقي الأمراض النقوية التكاثرية بالتطور المميز بما في ذلك التحول الحتمي إلى ابيضاض حاد.

### الوبائيات والتاريخ الطبيعي للمرض:

ال CML هو الأكثر شيوعاً من بين الأمراض النقوية التكاثرية، يحدث بنسبة 15-20٪ من جميع الابيضاضات في 1 من أصل 100000 شخص. العمر الوسطي للبدء هو 53 سنة، ولكنه قد يصيب أي عمر حتى 40٪ من المرضى يكونون لا عرضيين. والبعض يأتي بقصة تعب، وسن، قصر في النفس، نقص في وزن، حدوث كدمات بسهولة، والتخمة المبكرة. ويبدي الفحص الفيزيائي عادة ضخامة في الطحال. القيم المخبرية هامة حيث نلاحظ ارتفاع هام في تعداد الكريات البيض (وسطياً $170\times10^9$/ليتر) مع خلايا نقوية ناضجة وغير ناضجة، ومستويات منخفضة من الفوسفاتاز القلوية، ارتفاع مستويات حمض البول ونازع هيدروجين حمض اللبن(LDH)، وفرط في الصفيحات. نقي العظم مفرط الخلوية بشدة مع هيمنة شديدة للخلايا النقوية.

يتمثل التطور الطبيعي للمرض *بطور مزمن* يتطور نحوه نوبة الأرومات الحادة. نموذجياً، يشخص المرض في الطور المزمن، وهو مرحلة طويلة تدوم 3-5 سنوات. تعداد البيض المحيطي مرتفع، مع زيادة **حمضات** وأسسات، ولكن قليل من الأرومات. مع التحكم بتعداد **الخلايا الدموية** في المحيط يكون المرضى لاعرضيين في هذه الفترة. في **النهاية، يدخل** المرض *بطور متسارع* يتميز تحمى، نقص وزن، وتزداد **ضخامة الطحال** سوءاً، مع ألم عظمي بسبب التقلب السريع لخلايا **نقي العظم** بالرغم من المعالجة، فإن تعداد كريات الدم البيضاء يزداد مع زيادة عدد الارومات الجوالة.الطور النهائي لـ CML والمسمى *بنوبة الأرومات*، يشير إلى التطور نحو الابيضاض الحاد، حيث يُستبدل النقي في هذا الطور بالأرومات، مع تناقص مرافق في أعداد الخلايا الطبيعية الناضجة في النقي والمحيط. يحدث الموت خلال أسابيع وحتى أشهر قليلة. ثلثي المرضى يطورون ابيضاض نقوي في حين يطور

البقية ابيضاض لمفاوي، مما يؤكد بأن الخلية الورمية الأساسية هي الخلية الجذعية الباكرة القادرة على التمايز باتجاه سلاسل متعددة.

## الوراثيات

الـ CMLهو أول مرض دموي خبيث أُثبتت علاقته مع شذوذات صبغية نوعية. أكثر من 95% من المرضى المصابين بالـ CML لديهم تضخم نسيلي في الخلية الجذعية التي أصبحت حاوية على صبغي فيلادلفيا، والذي ينجم عن تبادل مواضع صبغي متوازن بين الصبغي 9 والصبغي [(q11 وَq34) (22 وَ9)+] هـذا التعديـل يربـط مورثـة الـ abl ومورثـة الـ bcr (break point cluster region) على الصبغي 22 وينشأ مورثة ورمية bcr-abl غريبة. المورثة الناتجة (بروتين Bcr-Abl) هي كيناز التيروزين السيتوبلاسمي الفعال بنيوياً والذي وجد أنه يحث على حدوث اللوكيميا في الخلايا الجذعية المولدة للدم. إن تعبير البروتين المدمج Bcr-Abl يفعل سبل تنبيغ الاشارة المتعدد تحت التياري مما يؤدي إلى نمو خلوي مستقل عن التنظيم بالسيتوكينات وتأثير اللحمة النقوية. خلايا الـ CML مقاومة للعلاج الكيماوي وهي محمية من الموت الخلوي المبرمج الذي يحدث في الحالات الطبيعية. هناك مجموعة من مرضى الـ CML لايوجد لديهم صبغي فيلادفيا وُجد لديهم فيما بعد منتجات اندماج bcr-abl بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز الانتساخي الشديد (RT-PCR) أو الذي يشير إلى نتاج تبادل تحت صبغي في نفس المورثة الناتجة المرضية، يوضع تشخيص الـ CML باكتشاف صبغي فيلادلفيا باستعمال التمبيط النووي، تفاعل سلسلة البليمراز (PCR) أو الفلورة في موضع إجراء التهجين.

إن التقدم المعالجة في علاج الـCML أدى إلى إطالة أمد البقاء، كما سمح تحديد صبغي فيلادلفيا بسهولة تشخيص و مراقبة هذا المرض. إن فحص الـ PCR الحساس جداً سمح بتحديد خلية واحدة إيجابية الـ Bcr-Abl من أصل $10^5$ إلى $10^6$ خلية محيطية وأصبحت الاستجابة للعلاج محددة على أساس دموي (عودة تعدادات الخلايا في الدم المحيطي إلى الوضع الطبيعي)، وأساس مورثي خلوي (زوال صبغي فيلادلفيا)، وأساس جزيئي (زوال المورثة Bcr-Abl ).

الأدوية الكيماوية المعطاة عن طريق الفم مثل الهيدروكسي يوريا والبوسلفان فعالة في إنقاص أعداد الخلايا النقوية لدى المرضى خلال الطور المزمن من الـ CML . بالرغم من أن هذه الأدوية تنقص اختلاطات المرض الحادة ولكنها لاتغير الإنذار على المدى البعيد أو تمنع حدوث نوبات أرومية blast crisis . المعالجة بالانترفيرون-α تعطي معدلات مشابهة من الهجوع الدموي (60 إلى 80%). مع استجابة خلوية مورثية في 20 إلى 30% من الحالات. الاستجابات الخلوية المورثية الهامة الناتجة عن العلاجات الكيماوية المتضمنة للانترفيرون-α ترافقت مع ازدياد في مدة البقاء على قيد الحياة. بالرغم من ذلك، يبقى المرضى المعالجين بالانترفيرون-α مالكين لخلايا فيها تبادل مواضع Bcr-Abl يمكن تحديدها بالـ PCR وبالتالي يبقون معرضين لخطر النكس.

وعلى الرغم من ذلك، فإن الكثير من المرضى يبقون بحالة هجوع دموي وخلوي مورثي لسنوات عديدة. ولاتزال الآلية التي يتم بواسطتها ضبط المرض بالانترفيرون رغم اكتشاف خلايا إيجابية bcr-abl مجهولة. يستجيب المرضى في طور التسارع و/أو نوبة أرومات بضعف للانترفيرون. وحتى الجرعات الكيماوية العالية تحرض استجابة عابرة لفترات اقل من 6 أشهر.

إن الإبادة الكاملة للخلايا الحاوية على مستويات قابلة للكشف من تبادل مواضع *bcr-abl* يحدث فقط بعد زرع الخلايا الجذعية المغاير. المرضى الشباب في الطور المزمن من الـ CML والذين خضعوا لزرع نقي عظم مغاير من معطي موافق بالـ HLA لديهم معدل حياة وسطي طويل الأمد من 50 وحتى 75%. لأجل هذه الأسباب الغير واضحة، فإنه يبدو أن نتائج الزرع تكون أفضل في المرضى الخاضعين لهذا الإجراء خلال سنة من التشخيص. وفي هذا السياق، فإن دلائل متزايدة تشير بأن تلك الاستجابة الممتازة للزرع ناتجة جزئياً عن تثبيط المرض بالطعم المزروع حديثاً، والمشار إليه *بتأثير الطعم اتجاه الابيضاض Graft-Versus-Leukemia effect* .( *GVL*)

وقد أظهر اختبار RT-PCR بأن الأغلبية العظمى من المرضى الذين أجري لهم زرع نقي مغاير من أجل CML يمكن تحديد نسخ BCR-Abl لديهم خلال الأشهر الستة الأولى بعد الزرع. ولكن، كشف Bcr-Abl في هذه الحالة ليس منبئاً بحدوث نكس خلوي مورثي أو دموي وشيك. بالنهاية فإن الكثير من المرضى يصبحون سلبيين تجاه Bcr-Abl وإن كان قد تم تحديد مستويات منخفضة من نسخ الـ Bcr Abl بشكل مستمر لدى بعض المرضى الذين هم بحالة هجوع مديد. وإن ذلك مرتبط بالـ GVL فقد دُعم بالعديد من المشاهدات. فالمرضى الذين يحدث لديهم تفاعل الطعم ضد المضيف (وهي ظاهرة تهاجم فيها اللمفاويات السليمة الخاصة بالنقي المزروع نسج المريض)، أظهروا معدلات نكس منخفضة.

كما أظهرت الدراسات بأن حقن المريض للمفاويات من المعطي يمكن أن يعيد المرض إلى الهجوع في الحالات التي تنكس بعد زرع النقي المغاير. وبالعكس فإن الاجراءات التي تنقص التفاعلية بين المعطي والمضيف تزيد من نسبة النكس. على سبيل المثال، يزداد معدل النكس في حالات زرع النقي المطابق (من توأم وحيد البيضة) وكذلك عند زرع نقي حُذفت منه الخلايا التائية في محاولة لإنقاص تفاعل الطعم تجاه المضيف. ولأن ذلك ينقص التفاعلية المغايرةAllogenic Reactivity فإن هؤلاء المرضى يملكون معدلاً للنكس يقدر بحوالي 60%. ويستدل على ذلك النكس بالمستويات المتزايدة من إيجابية الـ PCR قبل حدوث النكس الخلوي المورثي والدموي.

## : Gleevac

إن تطور imatinib mesylate (Glivec أو Gleevac، المعروف سابقاً بـ STI-571 ) لمعالجة الـ CML قد أعلن على أنه العلاج الهادف الناجح الأوّل للسرطان. وقد صمم الـ Gleevac بشكل عقلاني لمثبط تنافسي لـ bcr-abl ، عامل النمو المشتق للصفيحات، وكينازات مستقبل التيروزين C-kit . لقد أوضحت الدراسات قبل السريرية على أن قوة Gleevac تثبط نحو سلاسل خلايا CML والخلايا الطليعية المعبرة عن bcr-abl في الزجاج والبقاء المطول في النماذج الورمية الحيوانية. لقد بدأت المحاولات السريرية الباكرة على مثبط كيناز التيروزين. الفعال عام 1998، لدى مرضى الـ CML الذين أخفق الانترفيرون -α في علاجهم. ليس فقط على التحمل الجيد للدواء مع التأثيرات

الجانبية السهلة، ولكن 96٪ من المرضى الذين تلقوا جرعة أكبر من 300 مغ/اليوم لمدة 4 أسابيع حصل لديهن هدأة دموية، وَ 33٪ حصل لديهم هدأة خلوية مورثية بعد 8 أسابيع. ومع زيادة مدة المعالجة فإن عدد الهدآت المورثة الخلوية استمر بالازدياد. وقد تم تأكيد هذه النتائج المذهلة في تجارب عدّة، وبالتالي أُقر الـ Gleevac على أنه فعال في تحريض الهدآت الدموية والخلوية المورثية (ولو لفترة قصيرة). لدى بعض المرضى في الطور المتسارع ونوبة الأرومات من CML. بالإضافة إلى ذلك، فإنه يظهر أن الـ Gleevac أكثر تفوقاً على الانترفيرون -α والـ Cytarabine في تحريض الهدآت في المرضى غير المعالجين والمشخصين حديثاً بـ CML في هؤلاء المرضى لايحرض الـ Gleevac هدآت دموية وخلوية مورثية فقط، ولكنه يوفر تقدم المرض نحو أطوار الأرومات والتسارع أيضاً.

القاعدة الدقيقة للمعالجة المعيارية لـ Geevac لمرضى الـ CML لاتزال تستخرج. ومن الجدير ذكره،أنه قد وجد أن هناك مقاومة للـ Gleevac خاصة للمرض الذين هم في مراحل متقدمة جداً من الـ CML، عندما تكتسب الخلايا المعبرة عن الـ bcr-abl شذوذات خلوية مورثية إضافية. إن فعالية اشتراك المعالجة الكيماوية و الـ Gleevac لاتزال قيد الدراسة. فلا يزال زرع الخلية الجذعية المغايرة الشافي بشكل كافي للمرضى الشباب من معط موافق بـ HLA العلاج المحدد خلال السنة الأولى من التشخيص.

إن التقدم في تدبير الـ CML مؤثر، حيث ارتفع متوسط البقيا من أشهر قليلة إلى سنوات في النصف الأول من القرن العشرين إلى 6 سنوات للمرضى المعالجين بالانترفيرون إلى 10 سنوات للمرضى الخاضعين لزرع مغاير.إن تأثير الـ Gleevac على طول أمد الحياة للمرضى الـ CML يبقى قيد الدراسة.

## الابيضاض الحاد

الابيضاض الحاد هو اضطراب نسلي خبيث ينتج عن تحول خبيث للخلية الجذعية الباكرة المكونة للدم، تحدث الابيضاضات بمعدل 8-10 لكل 100000 (بالمقارنة مع 42 لكل 100000 بالنسبة لسرطان البروستات وَ 62 لكل 100000 بالنسبة لسرطان الثدي). تصنف الابيضاضات حسب السلسلة *إلى ابيضاض نقوي حاد AML* ، *ابيضاض أرومي لمفاوي حاد ALL*، وذلك اعتماداً على الناحية الشكلية، الخلوية المورثية، الواسمات السطحية الهيولية، والدراسات الجزئية. 90٪ من ابيضاضات الطفولة هي ALL (10٪ هي AML وإن التمييز بين AML وَ ALL حاسم من الناحية التشخيصية، العلاجية، والإنذارية. وقد تم تعريف الأصناف الشكلية لكل من ALL ، AML حسب مجموعة الـ FAB، والأكثر حداثة، حسب WHO (الجدول 47-5) إن إمراضية الابيضاض الحاد تحت الدراسة المشددة. لدى العديد من مرضى الابيضاض الحاد شذوذات صبغية نسلية مميزة قابلة للكشف، ولكن القاعدة في جميع ولكن قليل من هذه الانحرافات في التحول الخبيث مجهولة. على العموم، فالتكاثر غير المنظم لخلايا غير ناضجة وغير قادرة على المزيد من التمايز (الأرومات) يؤدي إلى استبدال النقي وحدوث قصور تكون دموي. من عوامل الخطورة العالية للابيضاض هو التعرض الاشعاعي عالي

**الجدول47-5: التصنيف البريطاني الأمريكي - الفرنسي (FAB) ومنظمة الصحة العالمية (WHO) للابيضاض الحاد**

**تصنيف FAB للابيضاض النقوي الحاد**

| | |
|---|---|
| M1: | ابيضاض نقوي حاد بدون تمايز |
| M2: | ابيضاض نقوي حاد مع تمايز (أرومات نقوية وطلائع (سليفات) النقويات بشكل أساسي) |
| M3: | ابيضاض نقوي حاد بالسليفات |
| M4: | ابيضاض نقوي وحيدي حاد |
| M5: | ابيضاض وحيدي حاد |
| M6: | ابيضاض احمراري |
| M7: | ابيضاض بالنوءات. |

**تصنيف WHO للابيضاض الحاد**

***(الابيضاض النقي الحاد AML)***

| | |
|---|---|
| AML | مع عيوب خلوية مورثية نوعية. |
| AML | مع مظاهر لـ (21 : 8) + |
| AML | مع مظاهر لـ (16) inv |
| | ابيضاض سليفي مع (15:17) + |
| | ابيضاض سليفي مع (17: V) + |
| AMC | مع (6 : 9) + |
| AML | مع تورط بعسر تنسج ثلاثي السلسة > 50٪ من جميع السلاسل الخلوية التصنيف باستعمال المجموعات الفرعية (M7- M0) |
| AML | بدون عيوب خلوية مورثية متعددة أو عسر تنسج |
| AML | M,+M1 الساركوما النقوية كمون النقويات الشامل الحاد Acute fimmye losis مع تليف النقي. |
| AMC | الناشئ على تتاذر عسر تنسج نقوي سابق |
| | المعالجة المتعلقة بـ AML. |
| | المتعلق بعامل الكّله Alkylating |
| | المتعلق بمثبط التوبوإزوميراز II. |

***الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL)***

| | |
|---|---|
| L1 | خلايا صغيرة بشكل أساسي (ضعف حجم اللمفاويات الطبيعية)، متجانسة، نمط طفلي. |
| L2 | خلايا أكبر من L1 ، أقل تجانساً، نمط كهلي. |
| L3 | خلايا كبيرة مشبهة بـBurkitt، هيولى غزيرة فجوية. |

الجرعة، والتعرض المهني للبنزين. إن مرضى AML الثانوي بعد تعرض لمعالجة كيماوية سابقة هم عادة تلقوا عوامل الكّله (مثل Chlorambucil، melphalan، وَnitrogenmustard) أو مثبطات التوبوايزوميراز II (epipodphy lotoxims). وشوهدت معدلات وقوع متزايدة لدى المرضى الذين لديهم عدم استقرارية صبغية كما في متلازمة Bloom ، فقر الدم لفانكوني، متلازمة داون، والهزع مع توسع الشعريات. يأتي المريض بأعراض قصور نقوي (مشابهة للاضطرابات المكونة للدم الأخرى).

وتتضمن اختلاطات المرض فقر دم، خمج ، ونزف بسبب نقص الخلايا المحيطي). بالإضافة إلى ذلك، فإن الأرومات المتكاثرة المرتشحة بنقي العظم قد تسبب ألماً عظمياً. وتغزو الأرومات أيضاً

أعضاء اخرى مؤدية إلى اعتلال عقد لمفية محيطي. منصفي بطني. ضخامة كبدية طحالية. ارتشاح بالجلد. وإصابة سحائية.

يقسم علاج الابيضاض الحاد إلى عِّدة مراحل. *المعالجة المحفزة* *Inducation therapy* وهـي مصممـة لإنقـاص عـدد الأرومـات الابيضاضية إلى مستوى غير ممكن كشفه واستعادة التكون الدموي الطبيعي *(هجوع كامل)*. في طور الهجوع الكامل يستمر تواجد مرض هام تحت سريري يحتاج لمزيد من العلاج. وبالتالي نلجأ إلى *المعالجة المرسخة* *consolidation therapy* والتي تتضمن الاستمرار بنفس الأدوية لإبادة المزيد من الخلايا الابيضاضية. ومع تطوير العديد من العناصر الفعالة. فقد أدخلت *المعالجة المشددة* *Ir tensification therapy* والتي تتضمن استعمال جرعات عالية من أدوية مختلفة (لايوجد تفاعل متصالب بينها) وذلك لإزالة الخلايا البدئية المقاومة للعوامل المستخدمة في المعالجة المحفزة تستخدم في *علاج الصيانة* *Maintenance therapy* علاجاً كيماوياً متقطعاً بمقدار منخفض خلال فترة متطاولة للوقاية من نكس المرض. هدف المعالجة هو تحريض الهدأة (والمفرمة لوجود أقل من 5٪ أرومات في نقي العظم مع استرجاع تعداد الدم المحيطي الطبيعي). العوامل التي تدل على سوء الإنذار متشابهة في AML وَ ALL على الرغم من الاختلاف الكبير في المقاربات العلاجية بينهما. ومن هذه العوامل: عمر أكبر من 35 سنة.ابيضاض ثانوي. أو وجود حالة قبر ابيضاضية طويلة الأمد. وجود اضطرابات خلوية مورثية غير مؤاتية. تعداد بيض عالي عند الفحص البدئي. والحاجة لفترة طويلة لتحقيق الاستجابة في المعالجة البدئية.

## الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد ALL

### التصنيف

قسم نظام التصنيف (FAB) الـ ALL إلى ثلاثة أصناف (L1.L2.L3) اعتماداً على الناحية الشكلية. خلايا L1 هي 25-30٪ من الحالات. خلاL2 أكبر وأكثر تبايناً من الناحية الشكلية ويحدث بشكل أكثر شيوعاً لدى الكهول (65٪). بينما خلايا L3 كبيرة قاعدية التلون مع فجـوات هيولية وهي أقل الأنماط شيوعاً وَ تحدث في 2-3٪ من المرضى. وقد قاد تحديد المستضدات السطحية النوعي للخلايا خلال النضج الطبيعي إلى تصنيف أكثر للمرض إلى سلسلة تائية أو وبائية مع بعض الدلالة في الإنذار.

### العلاج

إن التقدم في فهم وعلاج هذا المرض في التسعينيات قاد إلى معدلات شفاء وصلت حتى 80٪ في الأطفال وَ 40٪ في الكهول. وقد تعكس النتائج الأسوأ في الكهول حدوث الشذوذات الخلوية المورثية بنسبة أكبر والتي تترافق مع إنذار سيئ. على سبيل المثال. صبغي فيلادلفيا T(9.22) الذي يشاهد أيضاً في CML . يشاهد بنسبة أكبر لدى الكهول ويترافق مع إنذار سيئ. علاج الـ ALL طويل. ويتضمن العلاج الكيماوي المحفز بشكل نموذجي استخدام الفينكرستين والبريدنيزون مع الـ ز - اسبارجيناز. ويستفيد المرضى الكهول من إضافة الانتراسكلين. ويحدث الهجوع الكامل في 97-99٪ من الأطفال وَ 75-90٪ من الكهول. مع العودة إلى التكون الدموي الطبيعي. نبدأ بالمعالجة المرسخة والمعالجة المسددة باستخدام أدوية متعددة لاستئصال المرض.

ولأسباب غير معروفة يميل الـ ALL للنكس بعد شهور إلى سنوات عديدة من الهجوع البدئي ولكن تواتر النكس قد ينقص باستخدام العلاج الداعم لمدة 2-3 سنوات. مثل هذا العلاج المطول قد يقضي على النسائل الابيضاضية بطيئة النمو. كما قد يمنع حدوث المزيد من الحؤول و/أو قد يبيد المواقع الخفية للمرض في أماكن أخرى من البدن. تشكل الجملة العصبية المركزية والخصيتين ملاجئ شائعة للخلايا الابيضاضية الباقية والتي تستطيع أن تقود إلى النكس. لذلك فحقن الميتوتريكسات في المسافة تحت العنكبوتية أو تشعيع الدماغ يُعطى لمعظم مرضى الـ ALL كعلاج متمم. حديثاً فإن استعمال الـ Gleevac وهو مثبط كينار التيروين لبروتين دمج Bcr-Abl لمعالجة حالات ALL ايجابية الصبغي فيلادلفيا، وقد أحدث بعض الاستجابات، وذلك بدراسة تأهيلية في تجارب سريرية، معظم حالات النكس تحدث خلال سنتين من العلاج البدئي.

وذلك بالخلايا الابيضاضية الموجودة في النقي. الجملة العصبية المركزية. أو الخصيتين. وعلى الرغم من أن ALL الناكس يستجيب

الجدول 47-6. المعطيات المخبرية التي تميز بين ALL و AML

| | AML | ALL |
|---|---|---|
| شكل الأرومات الابيضاضية | حبيبات هيولية، قد تكون عصيات أور موجودة بنويات متعددة، تصنف حسب FAB من M1-M7 | سيتوبلاسما ولوعة بالأساس غير حبيبية. نواة منتظمة ومثنية تحوي نوية واضحة. تصنف حسب FAB من L1-L3 |
| الكيمياء السطحية | إيجابية بيروكسيداز | سلبي بيروكسيداز، إيجابي الـ PAS |
| الواسمات السطحية | - | (Terminal deoxynucleotidyl transferase)dt* واسمات الخلايا البائية (5٪)<br>واسمات الخلايا التائية (15-20٪) 3.5 ، CD2<br>CALLA (50-65٪)؛ $CD_{10}$ |
| الشذوذات الخلوية المورثية | M3 - ((15-17)) خلل في مورثة مستقبل حمض الريتنوئيك. MS وَ t(9.11) | L3 (8.14) ، شذوذ C-MYC بعض حالات ALL : صبغي فيلادلفيا bcr-abl |

*عصيات اور هي التحام خطي لحبيبات هيولية تصطبغ بالأحمر نيلوين رايت.

CALLA = common acute lymphoblastic leukemia antigen، FAB = نظام التصنيف الفرنسي -الأمريكي - البريطاني، PAS = حمض شيف فوق اليود.

للتشعيع الموضعي والمزيد من العلاج الكيماوي. فإن مدّة الهجوع الثاني تكون عادة أقل من 6 أشهر، مع معدل نجاة عام لمدة 3 سنوات أقل من 10٪ باستخدام العلاج الكيماوي لوحده.ولكل المرضى الناكسين والمتوفر لهم معطون مناسبون يجب أن يدرسوا من أجل زرع مغاير للخلية الجذعية. في ALL وكما في AML يجب عرض الزرع المبكر كلما، ساء الإنذار.

لقد حقق الزرع المبكر معدلات حياة لـ 5 سنوات بنسبة 40 إلى 44٪. بالمقارنة مع 20٪ بالعلاجات الأخرى. مرضى ALL الذين ينكس لديهم المرض بعد الهدأة الثانية يملكون خيارات قليلة غير زرع نقي العظم أو العلاجات التجريبية.

على كل حال، ليس روتينياً إجراء زرع خلية جذعية ذاتي لمرضى ALL المعندين أو ذوي الخطور القليلة، بسبب أن أرومات ALL يظهر أنها أكثر مقاومة كيماوية، مع معدلات فشل عالية بعد الزرع. في بعض الدراسات، رأت أنه لايوجد فائدة ذات أهمية من الزرع الذاتي بعد المعالجة الصيانة لـ ALL . بدلاً من ذلك، يجب أن يُراعى المرضى للزرع الغيري من معط موافق بالـ HAL غير قريب. من مساوئ الزرع الذاتي للابيضاض الحاد معدلات النكس العالية بسبب انعدام تأثير GLV ومن الممكن أن يكون النقي الطعم ملوث بخلايا ابيضاضية متبقية رغم التقنيات المختلفة المنظفة للنقي.

## الابيضاض النقوي الحاد AML

### التصنيف

قسم الـ FAB الابيضاض النقوي الحاد إلى ثمانية أصناف (M0 حتى M7) اعتماداً على المعايير الشكلية ومرحلة التمايز الخلوي (بالأرومات النقوية، بالوحيدات، الابيضاض الاحمراري، بأرومات النواءات). على عكس ALL ، بعض هذه الأصناف تكون ذات علاقة مع متلازمات سريرية نوعية مما يسمح بتحديد المقاربة العلاجية بالإضافة إلى الإنذار. على سبيل المثال، المرضى المصابين بالنمط M3 (ابيضاض حاد بطلائع النقويات "السليفات") يأتون غالباً بأعراض نزف عفوي بسبب التخثر المنتشر داخل الأوعية، يملك مرضى M4 وَM5 (ابيضاض دم بالوحيدات) مستويات عالية من الكريات البيض الجوالة ومن الممكن أن تكون اللثة المنتفخة لديهم بسبب الارتشاح بالأرومات.ويحدث لدى مرضى M7 (ابيضاض حاد بأرومات النواءات) تليف قوي هام ويأتون بأعراض ضخامة الأعضاء ونقص خلوي شامل مشابه لما يشاهد في مرض تليف النقي والحؤول النقوي. في السنوات الأخيرة، وُجد أن لهذه الشذوذات الخلوية الموروثة الخاصة علاقة مع هذه الموجودات الشكلية والسريرية، والتي قادت WHO لأن تقترح تصنيف جديد للـ AML مناسب للمعطيات الجزيئية والخلوية الموروثية (انظر الجدول47-5).

يظهر التقييم المخبري وجود أرومات في نقي العظم والدم المحيطي. ويتراوح تعداد الكريات البيضاء من مستويات ناقصة للعدلات ($1\times10^9$/ل) إلى فرط شديد في الكريات البيضاء ($200\times10^9$/ليتر). نقص الصفيحات الشديد وفقر الدم طبيعي الخلايا(الحجم، شائع أيضاً، تظهر خزعة النقي الأرومات بنسبة تتراوح بين 30 إلى 100٪ مع تثبيط إنتاج الخلايا الطبيعية الناضجة.يمكن تمييز AML عن ALL من شكل الخلايا ومن وجود عصيات آور، الناجمة عن تجمع الحبيبات النقوية. المزيد من التنميط الشكلي المناعي باستخدام المستضدات السطحية الخلوية والكيمياء النسجية يؤكد كون الخلايا من منشأ لمفاوي أو نقوي. الاضطرابات الخلوية المورثية مثل (5.17) t المشاهد في الابيضاض بالسلفيات وَ t(8.21) المشاهد في M2 تساعد أيضاً في التشخيص وتؤثر في العلاج.

### الاختلاطات الإسعافية للابيضاض:

قد يأتي المرضى المشخصين حديثاً كالمصابين بالـ AML بحالات إسعافية حادة تحتاج لمعالجة فورية. الركود الابيضاضي lrukostatic الناجم عن مستويات الأرومات الجّوالة العالي (<80000 وحتى 100000) يؤدي إلى ارتشاح رئوي شامل وعسرة تنفس حادة. كما قد تؤدي الخلايا الأرومية الأوعية المحيطة بها مؤدية إلى نزف مهدد للحياة في الجملة العصبية المركزية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الأعداد الكبيرة للخلايا تؤدي إلى تحرر منتجات الحطام الخلوي وحدوث نقص بوتاسيوم، حماض، وفرط حمض البول والذي قد يؤدي إلى قصور كلوي. يجب أن يباشر بعلاج هذه الاختلاطات بأسرع ما يمكن وذلك بمضادات الكريات البيض leukopheresis، إعطاء الهدروكسين يوريا، والعلاج الكيماوي المحفز لانقاص أعداد الخلايا الجّوالة بالإضافة إلى التمييه المناسب وقلونة البول لإنقاص التبلور البولي. نقل الكريات الحمر من مضادات الاستطباب لدى المرضى الذين لديهم أعداد عالية من الخلايا الأرومية الجوالة بسبب خطورة إحداث زيادة إضافية في لزوجة الدم، والتي قد تحدث ركود ابيضاضي. الاختلاطات العصبية المركزية، مثل النزف داخل القحف، غزو الأعصاب القحفية، التهاب السحايا الابيضاضي تعالج بالتشعيع الاسعافي للجملة العصبية المركزية.

### العلاج

يختلف علاج الـ AML عن علاج الـ ALL في العديد من النقاط حيث يتضمن العلاج علاجاً كيماوياً محفزاً مع معالجة مرسخة ومشددة لمدة 4-6 أشهر. وعلى عكس الـ AML، والوقاية الروتينية للجملة العصبية المركزية هي أيضاً غير ضرورية في الـ AML.

العديد من أنظمة العلاج الكيماوي المستخدمة للانترا سيكلين (Daunorubicin or I dorubicin) والسيتوزين آرابينوزيد (cytarabinc) قادت إلى هجوع كامل في 60-80٪ من الكهول. بعد حصول الهدأة التامة، يمكن تعريض المرضى لمعالجة كيماوية أكثر تشدداً (قوّة)، زرع خلية جذعية غيري، أو زرع خلية جذعية ذاتي. يملك المرضى الذين يفشل لديهم العلاج الكيماوي المحفز إنذاراً سيئاً.ولكن يعالجون عادة بأدوية غير متصالبة التأثير مثل الـ Epidophyllotoxins أو جرعات عالية من السيتوزين أرابينوزيد.

معدلات الشفاء طويلة الأمد (والتي تعرف بأنها مدة النجاة لأكثر من 5 سنوات بعد الهجوع) تتراوح بين 15-30٪ بالعلاج الكيماوي لوحده، بالاعتماد على المعطيات السابقة.فإنه يظهر أنه يمكن التنبؤ بالنتائج السريرية لمرضى الـ AML اعتماداً على وجود شذوذات خلوية

مورثية خاصة (انظر الجدول 47-1). يستجيب مرضى الـ AML المترافقين بـ (21 : 8) t وَ (16) inv عادة للعالجة المرسخة بجرعات عالية من السيتوزين أرابينوزيد. مع معدلات هدآت عالية ومعدلات نكس منخفضة بعد العلاج الكيماوي لوحده. الابيضاض الحاد بسليفات النقيات APL مع بتشخيص وجود تبادل (17: 15) t نوقش في المقطع التالي. المرضى الذين لدنهم الأنواع الحسنة هذه لا نحاول إجراء زرع نقي لهم إلا إذا حدث نكس بعد العلاج الكيماوي. إن مرضى AML ذوي الانذار السيئ هم الذين لدنهم مرض دموي سابق (مثل MDS) AML المتعلق بالمعالجة. الأنماط النووية المعقدة. مثل حذوفات الصبغي 5 أو 7 أو أنحرافات q23 11 (الغير مترافق مع (9:11) ct). استعمال العلاج الكيماوي لوحده في الأمراض ذات المقاومة البدئية أو لتحريض هجوع ثاني بعد نكس المرض في الابيضاضات ذات الإنذار السيئ. نادراً مايكون ناجحاً وبالتالي ينصح المرضى المؤهلين مع مميزات عالية الخطورة بالزرع الباكر.

مرضى AML متوسطي الخطورة . لديهم أرومات مع نمط نووي طبيعي أو شذوذات خلوية مورثية غير موجودة في المجموعات الأخرى. ويبقى زمن الزرع لمرضى AML متوسطي الخطورة قيد النقاش. يقدم الزرع المغاير الأمل الوحيد للشفاء طويل الأمد لدى الكثير من المرضى الـ AML الناكس وذوِ الانذار السيء. والذين يملكون معدل شفاء باستخدام العلاج الكيماوي لوحده كان 30٪. بالنسبة للمرضى الأقل 60 سنة فإن زرع النقي المغاير يقدم معدلات شفاء عامة تقدر بـ 40-60٪ مع معدل وفيات مرافق للعلاج حوالي 20-25٪. وتكون النتائج أفضل عند إجراء زرع نقي مغاير بعد العلاج الكيماوي المحفز البدئي (الهجوع الأول). أكثر منها بعد نكس المرض(في الهجوع الثاني). إلا أن أنظمة العلاج الكيماوي تكون أكثر فاعلية في الهجوع الأوّل منها بعد الزرع. ومعدلات الشفاء الناتجة من الزرع المنجز خلال الهجوع الثاني لا تزال تقدر بـ 25٪. القرارات المأخوذة حول الوقت الأفضل لإنجاز زرع نقي العظم في المرضى يتم التوجه لها بشكل أفضل من خلال المعطيات الخلوية المورثة (انظر الجدول 47-1).

مرضى الـ AML غير المؤهلين للزرع المغاير بسبب تقدم العمر أو عدم توفر معطي موافق بالـ HLA قد يستفيدون من زرع النقي أو الخلية الجذعية الذاتي. تُعزل الخلايا الجذعية من النقي أو المحيط من المرضى وتنقى في الزجاج لإزالة الخلايا التشؤية قبل إعادة حقنها في المرضى وذلك بعد إعطاء جرعات كيماوية عالية مخمدة للنقي مع أو بدون تشعيع. وحوالي 15٪ من المرضى يموتون بسبب فشل تطعيم النقي والاختلاطات الأخرى. إن نتائج تحسينات الزرع الذاتي بالمقارنة مع العلاج الكيماوي لوجوه لاتزال قيد المناقشة.ولكن. معدلات الشفاء بعد الزرع الذاتي تتراوح من 20 إلى 40٪ مما يؤمن فرصة شفاء أفضل بقليل من العلاج الكيماوي بـ cy tarabine لوحده.يبقى زرع الخلية الجذعية الذاتي الخيار لهؤلاء المرضى مع AML منخفض الخطورة أو النكس بدون وجود معطين موافقين بالـ HLA. المرضى المسنين المصابين بالـ major comorbidities و/أو ابيضاض ثانوي بعد الأمراض السابقة لايتحملون أنظمة المعالجة الكيماوية الهجومية مع أو بدون اجراءات الخلية الجذعية. بإعطاء معدلات استجابة منخفضة، ومعدل وفيات عالي مع إعادة المعالجة المحفزة. فقد يكون أكثر تناسباً. في بعض الحالات استعمال المعالجة الداعمة لوحدها أو مواصلة العلاجات التجريبية مثل زرع الخلية الجذعية غير المخمد للنقي (انظر الفصل 46).

## الابيضاض الحاد بسليفات النقيات (M3)

يختلف علاج هذا الابيضاضات عن باقي الابيضاضات الحادة بسبب البيولوجيا الفريدة لهذا المرض. خلايا الابيضاض الحاد بالسليفات هي خلايا غير ناضجة مميزة تحتوي حبيبات كبيرة مع عصيات أور المميزة لـ AML. في الماضي، يأتي مرضى APL غالباً بتخثر منتشر داخل الأوعية مهددة للحياة ناجم عن تحرر العوامل التخثرية من هذه و الحبيبات. تتألف المعالجة من الهيبارين بجرعات منخفضة مع نقل الصفيحات الداعم. تملك خلايا APL بتبادل مواضع صبغي مميز T(15.17) والذي يؤدي إلى انتاج بروتين مشترك هو (PML, RARa). هذا البروتين هو اجتماع البروتين المنشط الخلالي النووي (PML) مع مستقبل حامض الريتنوئيك على الصبغي 17، يؤدي بالمحصلة إلى تثبيط تمايز سليفات النقيات وتحريض التكاثر. علاج هذا المرض بحامض الريتنوئيك *المفروق كلياً* (ATRA ) يبدو أنه يتجاوز هذه العقبة وذلك بالسماح بتمايز الخلايا الأرومية غير الناضجة إلى عدلات ناضجة. و تحريض هجوع سريري للمرض في ما يقارب 90٪ من المرضى. قادت معدلات النكس العالية المشاهدة بعد المعالجة الكيماوية بالـ ATRA لوحدة لا شراك الـ ATRA مع المعالجة الكيماوية كالمعالجة المحفزة. وقد قاد هذا النظام العلاجي إلى معدلات هجوع طويلة الأمد في ثلثي المرضى المعالجين. تسمى السمية الفريدة المترافقة مع إعطاء ATRA *بمتلازمة حمض الريتنوئيك*، وهي شدة قلبية رئوية تسببها الانصبابات والارتشاحات الرئوية الحاصلة بسبب المستويات العالية من الكريات البيض الجائلة مع حدوث ركودة كريات بيض. يُعالج مرضى APL الناكسين. بجرعات منخفضة من arsenic trioxide والتي تحث على تمايز غير كامل في خلايا APL وبالنتيجة هجوع تام في أكثر من 90٪ من المرضى.

الفصل 48

# اضطرابات الكريات الحمر

## بنية ووظيفة الكريات الحمر

تنقل الكريات الحمر الأوكسجين إلى كل الأنسجة في البدن وتحمل ثاني أوكسيد الكربون إلى الرئتين لطرحه. الكرية الحمراء متكيفة بشكل فريد لهذه الوظيفة. فهي تملك شكل قرص مقعر الوجهين مما يزيد من مساحة السطح الغشائي من أجل التبادل الغازي. كما أنها تملك هيكل خلوي وبنية غشائية تسمح لها بتشويه شكلها للعبور من خلال الأوعية الشعرية. يصبح العبور من خلال شعريات ذات قطر يصل حتى ربع قطر الكريات الحمر في حال الراحة ممكناً بواسطة التداخل بين بروتينات غشائية (Glycophorin, Band3) والبروتينات الهيولية الواقعة أسفل منه بروتينات هيولية والتي تشكل الهيكل الخلوي للكرية الحمراء (ankyrin, spectrin, protein 4.1,).

الكريات الحمراء الناضجة لا تحوي نواة وتعتمد خلال مدة حياتها على البروتينات المكونة قبل طرح النوة وتحررها إلى الدوران المحيطي. 98٪ من البروتينات الهيولية في الكرية الناضجة هي من الخضاب. وتتركب البقية بشكل أساسي من بروتينات أنزيمية، مثل تلك التي تحتاجها من أجل الاستقلاب اللاهوائي ومسرب الهكسوز أحادي الفوسفات.

وكما نوقش لاحقاً، فإن العيوب التي تحدث في أي من المكونات البنيوية الداخلية للكريات الحمر قد تؤدي إلى فقر دم انحلالي. الشذوذات التي تصيب الغشاء أو البروتينات الهيكلية الخلوية تبدل من شكل الكرية الحمراء ومرونتها. وتنقص العيوب الولادية في السبل الأنظيمية الخاصة باستقلاب الغلوكوز من مقاومة الكرية الحمراء للمؤكسدات، كما أن العيوب المورثية في بنية الـ Hb وتركيبه تقود إلى تكوثر الخضاب غير الطبيعي (فقر الدم المنجلي)، أو إلى ترسب سلاسل الخضاب غير المتوازنة (التلاسيميا)، وكل هذه التبدلات تنقص من حياة الكرية الحمراء.

يُنقل الأوكسجين بواسطة الخضاب. وهو رباعي الوحدة يتكون من سلسلتين α-سلسلتين شبيهتين بـ β (β، γ، δ). الخضاب الرئيسي في الحياة الجنينية هو الخضاب الجنيني (HbF) ويتكون من ($\alpha 2$ $\gamma 2$)، ويحدث الانتقال من HbF إلى HbA ($\alpha 2$ $\beta 2$) الكهلي في الفترة حول الولادة. في عمر 4-6 أشهر يهبط مستوى HbF إلى حوالي 1٪ من الخضاب الكلي. الـ HBA2 ($\alpha 2$ $\beta 2$) هو خضاب كهلي يشكل حوالي 1٪ من الخضابات الكهلية.

## المقاربة السريرية لفقر الدم

فقر الدم، نقص كتلة الكريات الحمر، هو علامة هامة لمرض ما. فهو قد يعني وجود نقص إنتاج الكريات الحمر إما بسبب اضطراب دموي بدئي أو استجابة لمرضى جهازي. على العكس، فهو قد يعكس زيادة التقلب الخلوي نتيجة انحلال الدم. هذه الحالة في الحقيقة قد تحدث كنتيجة لشذوذات داخلية في RBC، بسبب تدمير مناعي لـ RBC أو كجزء من مرضى وعائي جهازي. ولذلك كان تحليل فقر الدم عنصراً حاسماً في تقييم أي مريض. كما أنه قد يقدم دلالة هامة على مرضى جهازي.

## الأعراض السريرية

إن أعراض فقر الدم تعكس عادة السرعة التي حدث فيها النقص في كتلة الكريات الحمر. المرضى الذين لديهم نزف حاد أو انحلال دموي كبير يأتون بأعراض صدمة نقص الحجم. إلا أن معظم المرضى يطورون فقر دم بشكل أكثر بطأ، ومن الممكن أن يشكون المريض من أعراض قليلة. الشكاوي الاعتيادية هي التعب، نقص تحمل الجهد، ضيق النفس، والخفقانات. في مرضى الأوعية الإكليلية يزيد فقر الدم من أعراض الألم الصدري. بالفحص الفيزيائي، العلامة الرئيسة لفقر الدم هي الشحوب. وقد يحدث تسرع قلب لدى المرضى، وغالباً ما يكون لديهم نفخات جريانية مسموعة. المرضى المصابين بانحلال دموي يأتون بيرقان مع ضخامة طحالية.

## التقييم المخبري

المكونات الرئيسية للتقييم المخبري لفقر الدم هي تعداد الشبكيات، لطاخة الدم المحيطية، مشعرات الكريات الحمر، ورشافة نفي العظم والخزعة.

يسمح تعداد الشبكيات بالتفريق بين فقر الدم الناجم عن قصور بدئي في إنتاج الـ RBS وذلك الناجم عن زيادة تخريبها. الكريات الحمر المتحررة حديثاً تبقى حاوية على كميات صغيرة من الـ RNA، هذه الخلايا تسمى بالشبكيات، ويمكن تحديدها بتلوين لطاخة الدم المحيطية بزرقة الميتلين أو بالأصبغة فوق الحيوية الأخرى. يزداد إنتاج العامل المكون للحمر (EPO) استجابة للشدة الناجمة عن فقر الدم محرضاً إنتاج وتحرير أعداد متزايدة من الشبكيات. وبالتالي يعكس عدد الشبكيات استجابة النقي لفقر الدم. يمكن أن يعبر عن تعداد الشبكيات بنسبة مئوية من العدد الكلي لـ RBC أو كعدد مطلق. المرضى الذين ليس لديهم فقر دم، يكون تعداد الشبكيات لديهم 1٪ وهذا ما يقابل تعداد مطلق يقدر بـ 50000/ميكروليتر. عندما ينجم فقر الدم عن نقص مدة حياة الكريات الحمر، فإن استجابة النقي المناسبة تؤدي إلى تعداد شبكيات يزيد عن 2٪، مع تعداد مطلق فوق 100000/ميكروليتر. وعندما لا يرتفع تعداد الشبكيات فإن ذلك يدفعنا

على الفور إلى البحث عن سبب القصور في إنتاج الـ RBC. هذا وإن تعداد الشبكيات المعبرة عنه بنسبة مئوية من العدد الكلي لـ RBCs يجب أن يصحح في فقر الدم، لأن نقص عدد الخلايا الجوّالة سيزيد من تعداد الشبكيات دون أي زيادة في تحرير الخلايا من النقي. ويحسب تعداد الشبكيات المصحح بضرب تعداد الشبكيات بالنسبة الناتجة عن قسمة هيماتوكريت المريض على الهيماتوكريت الطبيعي. وبالتالي فإن فوائد تعداد الشبكيات المطلق هو عدم الحاجة للتصحيح. والفحص الأخير أصبح قيد الاستعمال وبشكل متزايد ومن الممكن أن يحل في النهاية مكان تعداد الشبكيات التقليدية.

قد تزودنا لطاخة الدم المحيطية بدلائل هامة عن منشأ فقر الدم. فشكل RBC له أهمية خاصة في تقييم فقر الدم المترافق مع فرط الشبكيات. فهنا يكون الفحص اللطاخة دور أساسي في التفريق بين الانحلال المناعي (والذي يؤدي إلى كريات مكورة spherocytes) والانحلال المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية (والذي يؤدي إلى كريات منفلقة Schistocytes أو تجزؤ الكرية الحمراء). التبدلات الأخرى المميزة والتي تترافق مع أسباب أخرى لفقر الدم تتضمن الشكل الهدفي والمنجلي المميزان لاعتلالات الخضاب. شكل قطرة الدمع، والخلايا الحمراء المنواة المترافقان مع تليف النقي والارتشاح النقوي. وتشاهد الطفيليات داخل الكريات في الملاريا وداء البابيزيا Babesiosis. كما تشاهد الخلايا بشكل القلم pencil-shaped في عوز الحديد الشديد. بالإضافة إلى ذلك فإن فحص الخلايا النقوية والصفيحات مساعد أيضاً. فالعدلات زائدة التفصص والصفيحات الكبيرة تدعم تشخيص فقر الدم ضخم الأرومات، كما أن وجود الأورمات غير الناضجة قد يكون مشخصاً للابيضاض.

الحجم الكريوي الوسطي (MCV) هو أداة هامة للغاية في تشخيص فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر. فمرضى فقر الدم مع نقص في الشبكيات يستخدم عندهم حجم الـ RBCs لتحديد فقر الدم على أنه صغير الخلايا (MCV<80)، طبيعي الخلايا (MCV: 80-100)، كبير الخلايا (MCV>100). وقد تم وصف التشخيص التفريقي لفقر الدم الناجم عن نقص التكاثر المعتمد على هذا التقسيم لاحقاً.

لدى مرضى فقر الدم مع تعداد شبكيات مرتفع، فإن الإنتاج المفرط لكريات حمر جديدة يقترح بأن وظيفة النقي طبيعية وقد زادت استجابة للشدة الناتجة عن فقر الدم. في هذه الحالة، نادراً ما يلجأ إلى فحص النقي، لأن النقي يظهر ببساطة فرط تسج إحمراري. وعادة بدون ظهور أي اضطراب تشوّي بدئي. وبالتالي فإن التقييم يجب أن يتركز على تحديد سبب استهلاك الكريات الحمر، إما بواسطة النزف أو بالانحلال الدموي. على العكس فإن فحص النقي غالباً ما نحتاج له في فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر. ففي المرضى الذين تم نفي الشذوذات الشائعة لديهم مثل نقص الحديد، فإن رشافة وخزعة النقي تستطب للبحث عن شذوذات أخرى مثل ارتشاحات النقي، إصابة النقي بمرض حبيبومي، عدم تصنع النقي، أو عسرة تصنعه.

# تقييم فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر

## تقييم فقر الدم صغير الخلايا

التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير الخلايا ملخص في الجدول 48-1 يعد صغير الخلايا ونقص الصباغ حجر الزاوية في فقر الدم الناجم عن عيوب تركيب الخضاب. هذا الاضطراب قد يعكس قصور في تركيب الهيم أو شذوذات في إنتاج الغلوبين. السبب الرئيسي لفقر الدم صغير الخلايا هو عوز الحديد. وسبب نقص تركيب الهيم في سياقة هو غياب الحديد اللازم ضمه إلى حلقة البورفيرين. نوقش عوز الحديد بالتفصيل في الفقرة القادمة. يحصر التسمم بالرصاص ضم الحديد إلى الهيم. وينتج فقر الدم ذو الأرومات الحديدية sideroblastic anemia عن قصور بتركيب حلقة البورفيرين. عادة بسبب تثبيط الأنزيمات المتورطة في سبيل تكوين الهيم. يستجيب فقر الدم ذو الأرومات الحديدية الولادي لـ pyridoxine، وهو عامل متمم للعديد من أنزيمات سبيل تكوين الهيم. السبب الأكثر شيوعاً لفقر الدم ذو الأرومات الحديدية المكتسب هو الإدمان الكحولي. فالإيتانول يثبط تقريباً كل أنظيمات سبيل تكوين الهيم. يحدث قصور تركيب الغلوبين في متلازمات التلاسيميا، كما هو مفصل لاحقاً. كل هذه الاضطرابات تنقص من تركيز الخضاب الكريوي الوسطي (MCHC)، وبالتالي نقص في الصباغ مع نقص حجم الـ RBC (MCV منخفض).

**الجدول 48-1. التشخيص التفريقي لفقر الدم مع تعداد شبكيات منخفض**

| |
|---|
| **فقر دم صغير الخلايا (80>MCV)** |
| عوز الحديد |
| التلاسيميا الصغرى |
| فقر دم الأرومات الحديدية |
| التسمم بالرصاص |
| **فقر دم كبير الخلايا (MCV> 100)** |
| فقر الدم ضخم الأرومات |
| عوز فيتامين B12 |
| عوز الفولات |
| فقر دم ضخم الأرومات محرض بالأدوية |
| فقر دم كبير الخلايا غير عرطل الأرومات |
| أمراض الكبد |
| قصور الدرق |
| **فقر الدم طبيعي الخلايا (MCV: 80-100)** |
| عوز الحديد الباكر |
| فقر الدم اللاتنسجي |
| السل النقوي |
| الاعتلالات الغدية |
| فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة |
| اليوريميا |
| العوز الغذائي المختلط |

MCV: حجم الكرية الوسطي.

### فقر الدم بعوز الحديد

عوز الحديد هو السبب الأساسي لفقر الدم في العالم. على الرغم من أنّ فقر الدم بعوز الحديد التقليدي يتظاهر على شكل فقر دم صغير الخلايا، فإن عوز الحديد الباكر يترافق مع فقر دم طبيعي الخلايا. وبالنتيجة فإن عوز الحديد يجب أن يشكل جزءاً من تقييم أي مريض مصاب بفقر الدم الناجم عن نقص الإنتاج، بغض النظر عن MCV.

يؤخذ الحديد عن طريق الغذاء إما من الهيم (الموجود في اللحم) أو من مصادر أخرى غير الهيم (تشتق من الخضراوات مثل السبانخ). يمتص الحديد المأخوذ من الهيم بشكل أفضل من الحديد اللاهيمي. يزداد امتصاص الحديد في عوز الحديد وفي المرضى الذين لديهم تكون كريات حمر غير فعال. يمتص الحديد في الجزء الداني للأمعاء الدقيقة ومن ثم يرتبط بالترانسفيرين (ناقلة الحديد) الذي يتواسط قبطه من قبل طلائع الـ RBC من خلال مستقبلات الترانسفيرين. ومن ثم يتحرر الحديد ويحتجز ضمن الهيم. يختزن الحديد خارج الخلايا المنتجة للخضاب على شكل فيرتين. يملك الرجال والنساء 50 و40 مغ/كغ من الحديد الكلي على التوالي. 60-75٪ من الحديد الكلي يتواجد في الخضاب. كمية صغيرة (2 مغ/كغ) توجد في الأنظيمات الهيمية و5 مغ/كغ يمكن أن توجد في الغلوبين العضلي. تختزن البقية على شكل فيرتين يتوضع بشكل أساسي في الكبد، نقي العظم، الطحال، والعضلات. الاستطاعة الطارحة للحديد ضئيلة، والتعرض الزائد لكميات كبيرة منه كما يحدث في نقل الدم، داء الصباغ الدموي، أو التكون الدموي غير الفعال يقود إلى ترسب الحديد في هذه الأنسجة مع توضع ثانوي في الأعضاء الغدية مما يؤدي إلى قصور كبدي، داء سكري، وغيرها من الاضطرابات الغدية.

السبب الأكثر شيوعاً لعوز الحديد هو النزف الدموي الخفي. وجميع الرجال والسيدات بعد سن اليأس والذين لديهم نقص في الحديد يجب أن يجرى لهم تحري الدم الخفي من منشأ هضمي. بينما ينتج عوز الحديد غالباً لدى السيدات قبل سن اليأس عن الطمث (حوالي 15 مغ/شهر) وأثناء الحمل (900 مغ/الحمل). يشاهد العوز الغذائي بشكل أكثر شيوعاً في الأطفال الذين تتغلب حاجاتهم الجسدية على مقدار ما يتناولوه من الحديد، وكذلك لدى الرضع الذين يشربون الحليب على حساب تناول الأطعمة الحاوية على الحديد.

**التقييم المخبري.** كما ذكرنا سابقاً، فإن عوز الحديد الباكر لا يتظاهر بالشكل صغير الخلايا ناقص الصباغ المميز لعوز الحديد التقليدي. لذلك فإن دراسة اللطاخة المحيطية قد لا تكون مرضية، على الرغم من أن عوز الحديد الشديد قد يؤدي إلى أشكال شاذة للـ RBC، بما فيها الخلايا المتطاولة بشكل القلم. يترافق عوز الحديد عادة مع فرط صفيحات تفاعلي.

الأساس في تشخيص عوز الحديد هو مشعرات الحديد في الدم المحيطي. وتتضمن هذه حديد المصل والاستطاعة الكلية الرابطة للحديد (TIBC) والفيرتين. إشباع الترانسفيرين هو نسبة حديد المصل إلى تركيز الترانسفيرين وهو في الحالات الطبيعية يساوي 20٪ على الأقل. عوز الحديد يؤدي إلى نقص في حديد المصل وزيادة في TIBC، مما يؤدي إلى نقص في النسبة السابقة إلى أقل من 10٪. الحالات الالتهابية المزمنة (خمج، التهاب، خباثة) غالباً تنقص كل من الحديد والـ TIBC ولكن إشباع الترانسفيرين يبقى عادة أكبر من 20٪.

يعكس مستوى الفيرتين مخازن الحديد الكلية في البدن. يصنع الفيرتين من قبل الكبد بشكل يتناسب مع الحديد الكلي في البدن، ومستوى أقل من 12 نانو غرام/مل يقترح بقوة عوز الحديد. لسوء الحظ فإن الفيرتين هو من متفاعلات الطور الحاد وترتفع مستوياته في الحميات، الأمراض الالتهابية، الأخماج، وغيرها من الشدات. على كل حال فإن ارتفاع مستويات الفيرتين استجابة للشدات لا تتجاوز 50-100 نانو غرام/ مل عند وجود عوز في الحديد. لذلك فإن مستويات الفيرتين أعلى من 100 نانوغرام/مل تنفي عادة عوز الحديد.

إذا لم تنجح الدراسات غير المباشرة لمشعرات الحديد بتأكيد أو نفي تشخيص عوز الحديد، فإن فحص نقي العظم سيزودنا بتقييم مباشر لمخازن الحديد النقوية. وجود الحديد في نقي العظم ينفي عوز الحديد، لأن مخازن الحديد تنفذ من النقي قبل أي نقص في إنتاج الـ RBC ناجم عن عوز الحديد، على العكس فإن الغياب الكامل للحديد من نقي العظم يؤكد عوز الحديد.

العلاج تكون بإعطاء الحديد الفموي، وذلك بتناول سلفات الحديد أو غلوكونات الحديد ثلاث إلى أربع مرات باليوم. قد يشكو المريض من إسهال أو إمساك، ويجب أن تعالج هذه الحالات عرضياً. إنقاص الجرعة مع الاستعادة التدريجية للجرعة الكاملة يسمح بمتابعة العلاج الفموي. ويجب الاستمرار بتناول الحديد لعدة أشهر بعد شفاء فقر الدم للسماح بإعادة بناء مخازن الحديد.

في مرضى سوء الامتصاص، وعدم القدرة الكاملة على تحمل الحديد الفموي، أو عند تجاوز احتياجات الحديد للمعالجة المعيضة عن طريق الفم يمكن استخدام الحديد عن طريق الحقن. وقد ترافق إعطاء الحديد حقناً مع تأق كان قاتلاً في بعض الحالات. إلا آن إعطاء جرعة بدئية مع مراقبة حذرة سمح بإعطاء آمن للحديد لمعظم المرضى الذين يحتاجون إليه. وكما هو منوه عنه سابقاً فإن جميع المرضى الذكور والنساء بعد سن الضهي الذين لديهم عوز حديد يتطلبون التقييم لمعرفة وجود مصدر للنزف معدي معوي.

## تقييم فقر الدم كبير الخلايا

هناك صنفين لفقر الدم كبير الخلايا بنقص الإنتاج. فقر الدم عرطل الأرومات Megaloblastic وينتج عن قصور في تركيب الـ DNA الذي يؤدي إلى نضج غير متزامن للنواة والهيولى في كل الخلايا ذات التكاثر السريع. فقر دم كبير الخلايا غير عرطل الأرومات Nonmegaloblastic Macrocytis Anemia ويعكس عادة شذوذات غشائية تنتج عن شذوذات في استقلاب الكولسترول. وتشاهد غالباً في الأمراض الكبدية المتقدمة أو قصور الدرق الشديد.

### فقر الدم عرطل الأرومات

ينتج فقر الدم عرطل الأورمات عادة عن تثبيط تركيب النيكليوتيد الهامة بالنسبة للـ DNA وبالتالي تثبيط الدارة الخلوية في الطور S.

يحدث النضج الهيولي، بينما يتثبط النضج النووي، وبالتالي تأخذ الخلايا أشكالاً غريبة، مع نوى كبيرة غير ناضجة محاطة بهيولى ناضجة ظاهرياً. فقر الدم عرطل الأرومات ليس فقر دم معزول لأن هذه التبدلات تصيب كل الخلايا المتكاثرة بسرعة. فالمرضى المصابين بمتلازمات فقر الدم عرطل الأرومات يكون لديهم عادة نقص خلايا شامل مع أعراض هضمية مثل الإسهال و/أو سوء الامتصاص. في النساء تصيب التبدلات الأرومية الضخامية مخاطية عنق الرحم وقد تسبب لطاخات بابانيكولا غير الطبيعية والمثيرة للشك. الأسباب الأكثر شيوعاً لفقر الدم عرطل الأرومات هي عوز الفيتامين B12 أو الفولات. الأدوية المثبطة لتركيب الـ DNA أو تلك التي تثبط استقلاب الفولات. وعسرة تصنع النقي.

**عوز الفيتامين B12** يمتص الكوبالامين (Cbl) من البروتينات الحيوانية الموجودة في الغذاء. عملية امتصاص واستقلاب الـ Cbl معقدة لأنه يرتبط دائماً بالبروتينات الأخرى. في المعدة يتم تحرير الفيتامين المرتبط بالبروتين بواسطة الهضم بالببسين وبالحال يرتبط بالترانسكوبلامين (ناقل الكوبالامين) I. الترانسكوبالامينات I وIII تسمى الروابط R (R-binders) بسبب حركتها السريعة في الرحلان الكهربائي، وهي توجد في كل من المفرزات والبلاسما، وضمن الحبيبات الثانوية للعدلات. وعلى الرغم من أنه قد افترض بأنها تلعب دوراً في تخزين الـ cbl فإن دورها يبقى مجهول. والغياب الخلقي المعزول للروابط R صامت سريرياً. ضمن الجزء الداني من العفج تقوم حالات البروتين المعثكلية بفصل الـ cbl عن الروابط R، ويصبح الـ cbl مرتبطاً إلى العامل الداخلي (IF). يفرز الـ IF من الخلايا الجدارية في المعدة ويتواسط امتصاص الـ cbl من خلال المستقبلات النوعية لـ IF في الجزء القاصي من الدقاق. وضمن الخلايا المخاطية للدقاق يتم هضم المعقد IF- cbl مجدداً ويتحرر الـ cbl إلى البلاسما حيث يتم ارتباطه مع الترانسكوبالامين II، وهو البروتين الحامل الذي يتواسط القبط الخلوي لـ cbl من خلال المستقبلات النوعية . TCII.

يشكل cbl ضمن الخلية عاملاً متمماً لأنظمين هامين. فهو تميم أنظيمي للميتيل ما لو نيل كو أنظيم A (CO A) ميوتاز وهو أنظيم متقدري يعمل في حلقة حمض الليمون (حلقة كريبس) على تحويل الميثيل ما لونيل COA. وإن عوز هذا السبيل يتعارض مع استقلاب سلاسل الحموض الدسمة. كما أن cbl هو تميم أنظيمي للهوموسيستئين ميثيوثين ترانسفيراز. الأنظيم الناقل للميتيل ضروري لنقل زمرة الميثيل من الـ N- ميتيل تتراهيدروفولات إلى الهوموسيستئين لتكوين الميثيونين. التتراهيدروفولات منزوع الميتيل ضروري لمعطي للكربون وذلك في تحويل اليوريدين منزوع الأوكسجين إلى تيميدين منزوع الأوكسجين وبالتالي فإن غياب cbl، يؤدي إلى احتجاز التتراهيدروفولات في الشكل المتيل وبالتالي حصر تركيب التيميدين ثلاثي الفوسفات لضمه إلى الـ DNA. إذاً فالتبدلات الأورمية الضخامية الناتجة عن عوز الـ cbl تتواسط تأثيرها من خلال العوز الوظيفي للفولات. وهذا ما يفسر التشابه بين الآفات الدموية المحرضة بعوز الـ cbl وتلك المشاهدة بعوز الفولات.

**الأسباب وعوز الكوبلامين:** أسباب وعوز الكوبولامين ملخصة في الجدول 48-2. أشيع سبب لعوز الكوبولامين هو فقر الدم الوبيل (PA). فقر الدم الوبيل مرض مناعي ذاتي يترافق مع ضمور الخلايا الجدارية المعوية. خلل في إفراز الحمض المعدي. مع غياب الـ IF، تشاهد الأضداد الموجهة نحو الخلايا الجدارية والـ IF بشكل شائع لدى مرضى الـ PA، كما يترافق هذا المرض مع أمراض مناعية ذاتية أخرى. مثل داء غريف، داء أديسون، وقصور جارات الدرق. الكثير من الآفات الأخرى في الجهاز الهضمي يمكن أن تترافق مع امتصاص الـ Cbl (أنظر الجدول 2-48). يتعارض استئصال المعدة مع امتصاص الكوبالامين بسبب فقدان وظيفة الخلايا الجدارية وإفراز الـ IF. يتعارض القصور المعثكلي مع هضم المعقد R-Binder-cbl وبالتالي يمنع ارتباط الكوبالامين مع الـ IF ومن ثم الامتصاص الدقاقي. ويمنع استئصال الجزء القاصي من الدقاق امتصاص الفيتامين B12 وكذلك الأمراض التي تؤثر على وظيفة مخاطية الدقاق مثل داء كرون، الذرب، التدرن المعوي، واللمفوما، ولأن مخازن الـ cbl كبيرة، والخسارة اليومية لـ cbl ضئيلة. فإن مخازن البدن من الـ cbl تكفي لمدة 3-4 سنوات إذا توقف تناول الـ cbl فجأة. وبالنتيجة فإن علامات عوز الـ cbl لا تتطور قبل أن يحدث سوء امتصاص على مدى سنين عديدة. وبسبب المخازن الكبيرة لـ cbl، فإن عوز الـ cbl الغذائي نادر ويشاهد فقط لدى الأشخاص الذين يعتمدون على حمية نباتية مطلقة خالية من كل المشتقات الحيوانية ولعدة سنوات. المولودون الرضع لأمهات نباتيات والذين يعتمدونه على الرضاعة من الثدي هم على خطورة حدوث عوز الـ cbl.

**عوز الفولات.** يتواجد الفولات بشكل واسع في الطعام، والخضراوات الورقية، الفواكة، والبروتينات الحيوانية، ولأن الطهو المديد يخربه، وبالتالي فإن العوز الغذائي للفولات شائع جداً لدى الأشخاص سيئي التغذية الذين يتناولون القليل من الفواكة والخضار. يمكن أن ينتج عوز الفولات عن زيادة الطلب كما يحدث أثناء الحمل. انحلال الدم، والتهابات الجلد التقشرية. كما يمكن أن يؤدي سوء امتصاص الفولات وزيادة ضياعه، كما في الديال، إلى عوز الفولات. وأسباب عوز الفولات ملخصه في الجدول 48-3.

**الأسباب الأخرى لفقر الدم عرطل الأرومات.** الأدوية والسموم هي من أشيع الأسبب الأخرى لفقر الدم عرطل الأرومات، بعض الأدوية مثل الميتوتريكسات وأدوية السلفا، تعمل كمعاكسات مباشرة للفولات وتقلد عوز الفولات. أدوية العلاج الكيماوي المضاهئة للبورين والبيرميدين

**الجدول 48-2. أسباب عوز الكوبالامين**

| |
|---|
| سوء امتصاص الفيتامين B12 |
| فقر الدم الوبيل |
| استئصال المعدة التام أو الجزئي |
| القصور المعثكلي |
| فرط النمو الجرثومي |
| الأمراض التي تصيب الدقاق القاصي |
| الأخماج بالديدان الشريطية |
| العوز الخلقي للعامل الداخلي أو الترانسكوبلامين II |
| غذائي (النباتيون) |

**الجدول 48-3. أسباب عوز الفولات**

**العوز الغذائي**
**زيادة الحاجة للفولات**
**الحمل**
**الإرضاع**
**انحلال الدم**
**التهابات الجلد التقشرية**
**الخباثات**
**سوء الامتصاص**
**الذرب**
**داء كرون**
**متلازمة الأمعاء القصيرة**
**الأدوية المضادة للفولات**
**الميتوتريكسات**
**أدوية السلفا**

(مثل الأزاتيوبرين، 5 فلورويوراسيل) هي مثبطات مباشرة لتركيب الـ DNA. العوامل المضادة للفيروسات تسبب تبدلات أرومية ضخامية بآلية غير واضحة. يتعارض الكحول مع استقلاب الفولات مما يزيد من فرصة حدوث عوز فولات مرافق بشكل شائع.

تتظاهر عسرة تصنع النقي بشكل شائع على شكل فقر دم كبير الخلايا مع تبدلات أرومية ضخامية في السلسلة الحمراء. وبشكل مختلف عن باقي أنماط فقر الدم عرطل الأرومات. فإن التبدلات الأرومية الضخامية تقتصر على السلسلة الحمراء. تكون النواءات سيئة التصنع في عسر تصنع النقي ولكن إنتاج صفيحات كبيرة أمر قليل الشيوع. وبشكل مشابه فإن الخلايا النقوية تميل للانحراف نحو اليسار. ولكن لا تشاهد زيادة التفصص المشاهدة في فقر الدم عرطل الأرومات (أنظر لاحقاً).

**التظاهرات السريرية لفقر الدم عرطل الأرومات.** إن تطور فقر الدم عرطل الأرومات يكون عادة تدريجي ويعطي وقتاً كافياً لحدوث تمدد بلاسمي عادة زمن المراجعة. قد يكون الجلد مصفراً. بسبب تشارك الشحوب واليرقان ويحدث لدى بعض المرضى التهاب لسان وتشقق في الصوار. في حالات فقر الدم الشديد. يكون MCV أكبر من 110عادة. على الرغم من أن وجود عوز حديد مرافق قد ينقص من كبر الخلايا. وعادة ما يكون لدى المرضى نقص خلايا شامل خفيف إلى شديد. تبدي اللطاخة المحيطية خلايا بيضوية كبيرة (الخلايا البيضوية العرطلة (Macro- Ovalocytes). عدلات زائدة التفصص وصفيحات كبيرة. وتشكل العدلات زائدة التفصص علامة تشخيصية مميزة لفقر الدم عرطل الأرومات. وكما ذكر سابقاً. فإن العدلات زائدة التفصص ليست شكلاً نموذجياً لعسر تصنع النقي، وأن وجود هذه الخلايا يساعد على تمييز هذه الأمراض. نقي العظم زائد الخلوية، مع طلائع كبيرة شاذة. كما يوجد بشكل جلي تكون دموي لا فعال. مع ارتفاع البيلروبين ونازعة الهيدروجين اللبنية LDH كنتيجة لتخرب الكريات الحمر داخل النقي.

يترافق عوز cb1 مع شذوذات عصبية لا تشاهد مع الأسباب الأخرى لفقر الدم ضخم الأرومات. وهذه العلامات العصبية واسعة المجال من فقدان خفيف لحس الاهتزاز والوضعية إلى خَرَف واضح ومرض نفسي عصبي. قد تتواجد التغيرات العصبية دون وجود فقر دم، وقد تزداد إذا عولج المريض بعوز الـ cb1 بإعطائه الفولات. التي تصحح التظاهرات الدموية لفقر الدم ضخم الأرومات ولكنها لا تعالج الشذوذات العصبية. ويُعتقد أن التظاهرات العصبية لعوز الكوبولامين ناتجة عن التبدلات المتعلقة بانعدام وظيفة الأنظيم المتقدري ميتيل مالونيل COA ميوتاز. أحد الآليات المفترضة هو قصور استقلاب سلاسل الحموض الدسمة ذات العدد الفردي من ذرات الكربون Odd-chain fattyacidsمما يؤدي إلى احتجازها بشكل شاذ ضمن النخاعين وبالتالي حدوث الاضطرابات العصبية. وهذا يشرح لماذا لا تشاهد هذه الموجودات إلا في عوز الـ cb1 وليس في أنماط فقر الدم عرطل الأرومات الناتجة عن عوز الفولات.

يمكن إثبات تشخيص فقر الدم عرطل الأورمات بقياس مستويات الـ cb1 في الدم المحيطي. ولأن التبدلات الأرومية الضخامية في مخاطية المعي قد تسبب عوزاً مرافقاً للفولات أو الـ cb1 الفولات في سياق عوز العنصر الآخر. فإنه يجب التأكد من قياس مستوى كلا العنصرين.

وفي حالة عوز الكوبالامين. يساعد اختبار شيلنغ Schilling على تحديد منشأ العوز. حيث يعطى cb1 النشيط إشعاعياً عن طريق الفم مع جرعة كبيرة حقناً من الكوبولامين غير الموسوم. ومن ثم يتم تقدير الـ cb1 المتص فموياً بتحديد المقدار المطروح عن طريق قياس الفاعلية الإشعاعية في البول. ويمكن إعطاء المركب IF- cb1 الموسوم بنظير آخر بنفس الوقت. فحدوث امتصاص انتقائي للمركب IF-cb1 يدعم تشخيص فقر الدم الوبيل. وإذا لم يمتص أي من النظيرين يمكن تكرار الفحص بعد إعطاء كورس علاجي من الصادات (لعلاج فرط نمو جرثومي محتمل) أو بعد إعطاء أنظيمات معثكلية (نفي القصور المعثكلي). تناقص استعمال اختبار شيلنغ مع توافر المعايرات الخاصة بأضداد الخلايا الجدارية وأضداد العامل الداخلي. ولا سيما أن الحاجة الملحة لجمع عينات كافية من البول تجعل منه اختباراً غير عملياً.

**علاج فقر الدم الضخم الأرومات.** المرضى الذين يأتون بفقر دم عرطل الأرومات يراجعون ولديهم غالباً قيم هيماتوكريت منخفضة جداً. وبالنتيجة فعند توقع التشخيص يجب البدء بالعلاج بمجرد سحب عينة الدم لقياس مستوى الـ cb1 والفولات. المرضى الذين لديهم عوز cb1 يجب علاجهم في البداية بحقنة يومية تقدر بـ 100 مكغ عن طريق الوريد لمدة 7 أيام. ويمكن إعطاء العلاج تحت الجلد بمقدار 1 ملغ/اليوم. العلاج طويل الأمد يكون بإعطاء 1 مغ عن طريق العضل شهرياً. بعض المرضى النادرين الذين لديهم عوز غذائي لـ cb1 يمكن إعطاؤهم معالجة فموية معيضة. العلاج الفموي يكون بالفيتامين B12 المبلور الذي قد يتغلب على المشاكل التي تعيق امتصاص الـ cb1 الطبيعي. كما أن المعالجة الفموية قد تكون الخيار للمرضى الذين يرفضون العلاج بالحقن. يجب أن يرفق العلاج بالـ cb1 بإعطاء الفولات لأن المرضى يكون لديهم عوز فولات ثانوي مرافق في أغلب الحالات.

المرضى الذين لديهم عوز فولات يمكن إعطاؤهم معالجة فموية معيضة بمقدار 1-5ملغ/ اليوم. وكما لاحظنا مسبقاً، من المهم جداً أن

نتأكد بان المرضى ليس لديهم عوز cb1 لأن المعالجة بالفولات تصحيح المعايير الدموية في مرضى عوز الـ cb1 ولكنها لا تحسن من العقابيل العصبية.

بعد علاج فقر الدم عرطل الأرومات، يحدث لدى المرضى عادة استجابة سريعة مما يؤدي إلى فرط شبكيات بعد يومين من العلاج، يبلغ ذروته خلال 7-10 أيام. وعلى الرغم من الشفاء السريع لنقص العدلات، فإن زيادة التفصص قد تستمر لعدة أيّام. خلال هذه الفترة فإن التكاثر والتقلب الخلوي السريعين يعززان نقص البوتاسيوم، فرط حمض البول أو نقص فوسفات الدم. كما يجب مراقبة المرضى خوفاً من حدوث عوز حديد لديهم نظراً لزيادة الطلب المرافقة للتكاثر الخلوي السريع الذي حدث استجابة للعلاج المعيض. ويجب أن يستجيب فقر الدم ونقص الخلايا الأخرى بشكل كامل خلال 1-2 شهر، ولكن الأعراض العصبية الناجمة عن عوز الـ cb1 قد تكون غير عكوسة.

## تقييم فقر الدم طبيعي الخلايا

التشخيص التفريقي لفقر الدم بنقص الإنتاج طبيعي الخلايا طويل. فمعظم أنواع فقر الدم الغذائي المنشأ التي تسبب فقر دم صغير أو كبير الخلايا تبدأ بفقر دم طبيعي الخلايا. العوز الغذائي المركب قد يسبب تعديلاً لـ MCV بحيث يبقى طبيعياً. قد يساعد قياس مستويات الـ EPO في تشخيص فقر الدم طبيعي الخلايا. بالإضافة إلى أنه يساعد في تشخيص فقر الدم المرافقة لالتهاب مزمن والاعتلالات الغدية قد تتظاهر بمستويات منخفضة لـ EPO. ارتفاع مستوى الـ EPO يقترح استجابة غير كافية لنقي العظم تجاه فقر الدم ويزيد احتمالية تشخيص الأمراض المستبدلة للنقي Myclophthysis أو قصور بدئي في نقي العظم. في المرضى الذين يكون التشخيص لديهم غير واضح في دراسات الحديد والـ EPO الروتينية فإن خزعة نقي العظم تستطب لنفي الاضطرابات النقوية البدئية.

### فقر الدم المرافق للمرض المزمن

يحدث فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة لدى المرضى الذين يعانون من آفة التهابية، خمجية، ورمية خبيثة، مناعية ذاتية، مزمنة. وينتج عن العوز المطلق أو النسبي لا EPO وغالباً ما يترافق مع مقاومة نسبية له وضعف في قنص الحديد من قبل الكريات الحمر المتطورة. ويكون لدى المرضى مستويات منخفضة من الحديد وهذا ما يفسر وجوب أخذ فقر الدم المرافق للمرض المزمن بعين الاعتبار دوماً في التشخيص التفريقي لعوز الحديد ولو أنه ليس صغير الخلايا. على عكس مشعرات الحديد في عوز الحديد، يكون الـ TIBC منخفضاً عادة مع إشباع للترانسفيرين أعلى من 10٪. مستويات الفيرتين عادة مرتفعة وذلك بسبب كون الفيرتين من متفاعلات الطور الحاد وانعكاس لانخفاض استهلاك الحديد.

يشفى فقر الدم المرافق للمرض المزمن عند المعالجة الحالة المزمنة المسببة. وفي حال عدم توفر العلاج البدئي فإن فقر الدم يستجيب عادة للعلاج بالـ EPO. قد تساعد مستويات الـ EPO في معرفة أولئك الذين يستجيبون للعلاج به. يصعب تفسير مستويات الـ EPO لدى المرضى الذين لديهم فقر دم خفيف لأن مستويات الـ EPO لا ترتفع عادة فوق المستوى الطبيعي حتى ينخفض الـ HCT إلى أقل من 30٪. وعندما تكون مستويات HCT أقل من 30٪ فإن مستوى الـ EPO يكون غالباً ضمن المدى الطبيعي. على كل حال، فإن هذه المستويات غير مناسبة في هذه الظروف من انخفاض الـ HCT. وبشكل عام فإن العلاج بالـ EPO قد تكون ناجماً في المرضى الذين تكون المستويات لديهم أقل من 150 وحدة ويكون العلاج ناجماً في أغلب الأحيان إذا كان المستوى أقل من 50 وحدة. الاستجابة لـ EPO تكون أكثر دراماتيكية لدى المرضى المصابين بخباثات محددة ولا سيما في النقيوم العديد، وفي الداء الرثياني، وفي فقر الدم المرافق لفيروس عوز المناعة المكتسب.

يستجيب فقر الدم الناجم عن القصور الكلوي المزمن للمعالجة المعيضة بالـ EPO. علاج الأسباب الأخرى لفقر الدم طبيعي الخلايا يتحدد بالمسبب الأساسي للاضطراب. وقد تمت مناقشة تقييم وعلاج متلازمات قصور النقي البدئي والخباثات الدموية في الفصل 46 و47 على التوالي.

## تقييم فقر الدم مع فرط الشبكيات

يشير تعداد الشبكيات المرتفع في سياق فقر الدم إلى استجابة معاوضة من النقي الطبيعي اتجاه الخسارة الباكرة للكريات الحمر. انحلال الدم هو التخريب الباكر للكريات الحمر في الجهاز الشبكي البطاني (انحلال خارجي) أو ضمن الأوعية الدموية (انحلال داخلي). الحالة الأخرى الوحيدة التي تسبب فقر الدم مع فرط الشبكيات هي النزف الحاد. التشخيص التفريقي لانحلال الدم ملخص في الجدول 48-4.

في الوقت الذي يكون فيه فحص اللطاخة الدموية مساعداً عادة في تحديد أي فقر دم، فهو حاسم جداً في تقييم المرضى المصابين بانحلال دم، وكما لاحظنا سابقاً، فإن شكل الكريات الحمر يساعد في تمييز انحلال الدم المناعي عن انحلال الدم المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الشذوذات الأخرى في شكل الـ RBC تكون مميزة لأمراض نوعية مثل SCD (الخلايا المنجلية)، عيوب أنظيمية (تكور الكريات، الكريات الإهليلجية).

### فقر الدم الانحلالي المناعي

ينجم الاعتلال المتواسط بالمناعة عن تغليف غشاء الكريات الحمر بأضداد و/أو متممة من الممكن تواجد أضداد IgG (الأضداد الدافئة) أو أضداد IgM (الأضداد الباردة). التمييز بين دافئة وباردة يشير إلى درجة الحرارة التي يحدث عندها الارتباط الأعظمي للأضداد. كما أن المتلازمات السريرية الناتجة عن النمطين تختلف عن بعضها البعض.

ويعتمد تشخيص فقر الدم الانحلالي على فحص أضداد الغلوبولين المباشرة وغير المباشرة (اختبار كومز Coombs). لإنجاز فحص كومز المباشر. تخلط كريات حمر المريض مع المصل المضاد المأخوذ من الأرنب والموجه ضد الـ IgG البشري أو المتممة البشرية. ومن ثم يراقب حدوث تراص الخلايا. وجود التراص يؤكد وجود أضداد و/أو متممة على كريات حمر المريض. ويجرى اختبار كومز مباشر بمزج مصل المريض مع كريات موافقة بالـ ABO ومن ثم يخلط

**الجدول 48-4. التشخيص التفريقي لانحلال الدم**

| |
|---|
| **فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي** |
| انحلال متواسط بالأضداد IgG (الأضداد الدافئة) |
| انحلال متواسط بالأضداد IgM (الأضداد الباردة) |
| **أسباب أخرى لانحلال الدم بسبب عوامل خارج الكرية الحمراء** |
| انحلال الدم المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية |
| التخثر المنتشر داخل الأوعية |
| فرفرية نقص الصفيحات الخثارية |
| ما قبل الإرجاج، الإرجاج، HELLP |
| أدوية (ميتوميسين، سيكلوسبورين) |
| انحلال الدم الصمامي |
| ضخامة الطحال |
| خمج |
| **انحلال الدم الناجم عن اضطرابات غشاء الكرية الحمراء** |
| شذوذات غشائية موروثة |
| تكور الكريات الحمر الوراثي |
| داء الكريات الإهليلجي الوراثي |
| تبكل الكريات الوراثي |
| شذوذات غشائية مكتسبة |
| البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية |
| فقر الدم ذو الخلايا المهمازية Spur cell |
| **انحلال الدم الناجم عن عيوب انظيمية في الكرية الحمراء** |
| عوز G6 PD |
| عوز الأنظيمات الأخرى |
| **اعتلال الخضاب** |
| فقر الدم المنجلي |
| متلازمات منجلية أخرى |
| التلاسيميا |

HELLP: انحلال دم، ارتفاع أنظيمات الكبد، تعداد صفيحات منخفض مترافق مع ما قبل إرجاج.

المزيج مع مصل الأرنب المضاد لـ IgG. ويجرى هذا الفحص لكشف الأضداد في مصل المريض.

### فقر الدم الانحلالي المتواسط بالأضداد IgG (الدافئة)

ينتج فقر الدم الانحلالي المناعي (AIHA) التقليدي عن أضداد IgG موجهة ضد مستضدات متعلقة بالكريات الحمر. الانحلال الدموي من النموذج الدافئ قد يكون بدئياً (مجهول السبب أو مترافق مع مرض مناعي ذاتي، اضطرابات لمفاوية تكاثرية، أو أدوية ويأتي المريض بفقر دم حاد، يرقان، وتعداد شبكيات مرتفع. ويحدث لدى بعض المرضى ضخامة طحالية. ويؤكد التحليل المخبري وجود أضداد IgG على غشاء الكرية الحمراء ويثبت ذلك باختبار كومز المباشر. تترافق بعض الحالات مع المتممة. وفي حالات استثنائية لا يحدث ارتفاع في الشبكيات لأن الأضداد تخرب الشبكيات بالإضافة إلى الكريات الحمر الناضجة.

العلاج الأساسي لانحلال الدم المناعي الذاتي (AIHA) هو إعطاء الستروئيدات القشرية. ويعالج المريض عادة بـ 1-2 مغ/كغ من البريدنيزون. ثم تخفض الجرعة ببطء لدى المرضى المستجيبين على مدى عدة أشهر. في حال عم الاستجابة للبررنيزون يمكن إعطاء مثبطات المناعة مثل السيكلوفوسفاميد، الآزاتيوبرين، أو الكلورامبوسيل. القليل من المرضى يستجيبون لحقن الغلوبولينات المناعية بالوريد. ويكون استئصال الطحال فعالاً في بعض المرضى المعندين أو المقاومين للعلاج بالستيروئيدات. ولكن تشير بعض الأدلة على أن المرضى الذين لم يستجيبوا واستمر لديهم انحلال الدم بعد الاستئصال يصبحون على خطورة عالية لوقوع حوادث صمية خثرية ثانوية.

تتواسط الأضداد الدافئة الانحلال الدموي المحرض بالأدوية. تحرض الأدوية الانحلال الدموي المناعي الذاتي بآليات متعددة (جداول 48-5). يؤدي البنسلين إلى انحلال دموي بالارتباط إلى الكريات الحمر والعمل كناشبة. يتم توجيه الضد إلى الدواء، ويحدث الانحلال فقط بوجود الدواء. ينجم النمط الثاني من انحلال الدم عن تشكيل معقد بين الدواء والضد الذي يرتبط إلى غشاء الكرية الحمراء مفعلاً المتممة. لأدوية التي تترافق مع هذا النمط من انحلال الدم هي الكينيدين، الكينين، والريفامبين. هناك أدوية أخرى بما فيها الميتيل دوبا والبروكاتين تسبب انحلال الدم بتحريض إنتاج أضداد حقيقية للكريات الحمر وبالتحديد ضد Rh وغيرها من مستضدات الـ RBC. قد يستمر كومز إيجابي يكون لديهم دليل على انحلال الدم بالضرورة.

### فقر الدم الانحلالي المتواسط بالأضداد الباردة IgM

انحلال الدم من النمط البارد يحدث عادة بعد الأخماج. أشيع الأخماج المترافقة بهذا الاضطراب هي الأخماج بالمفطورات الرئوية وفيروس ابشتاين بار (EBV). تتوجه الأضداد IgM المنتجة ضد المستضد I (المفطورات) أو: (فيروس ابشتاين بار). ترتبط الأضداد في درجات حرارة أخفض، ويحدث ذلك عادة في الأجزاء القاصية من الدوران وترتبط المتممة. أثناء العودة إلى الدوران المركزي تسقط الأضداد IgM عن الكريات الحمر تاركة مركب المتممة على سطحها. تفاعل كومز سلبي بالنسبة لـ IgG أو IgM ولكنه إيجابي للمتممة. الانحلال الدموي محدد لذاته، ونادراً ما يكون شديداً ويشفى بالعلاج الداعم. في حالة الانحلال الدموي الشديد نلجأ إلى نقل الدم ويجب إعطاء الدم من خلال مدفئ لإنقاص حدوث المزيد من الانحلال.

مرض الراصات الباردة هو مرض انحلالي دموي مزمن تتواسطه الأضداد IgM، ويشاهد عادة في الأمراض اللمفاوية التكاثرية ويترافق غالباً مع انحلال دموي مزمن منخفض الدرجة. على الرغم من أنه قد يكون شديداً في حالات قليلة. استجابة المرضى للستيروئيدات واستئصال الطحال تكون ضئيلة. الانحلال الدموي الشديد الحاد المتواسط بالـ IgM قد يستجيب لفصادة البلازما. ويتضمن العلاج الداعم تجنب التعرض للبرد.

## أسباب أخرى لانحلال الدم بسبب عوامل خارج الكرية الحمراء

### الانحلال الدموي المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية

ينجم فقر الدم الانحلالي المرافق الاعتلال الأوعية الشعرية عن تخريب رضي لـ RBC أثناء مرورها عبر الأوعية الصغيرة.

**الجدول 48–5. فقر الدم الانحلالي المناعي المحرض بالأدوية**

| النمط | الآلية | الأدوية المسببة | تفاعل كومز المباشر | تفاعل كومز اللامباشر |
|---|---|---|---|---|
| 1 | متواسط بالناشبة | بنسلين<br>السيفالوتين (وغيرها) | IgG+، متممة +/- | إيجابي فقط عند وجود (+) الدواء |
| 2 | متواسط بالمعقدات المناعية | كينين<br>كينيدين<br>فيناستين<br>ريفامبين<br>إيزونيازيد<br>تتراسكلين<br>كلوبرومازين<br>(وغيرها) | IgG-، متممة + | + فقط عند وجود الدواء |
| 3 | أضداد حقيقية ضد الـ RBC | ميتيل دوبا<br>ليفودوبا<br>بروكائين آميد<br>إيبوبروفن<br>انترفيرون α وغيرها | IgG+، متممة - | + |

الأسباب المؤدية لهذا الاضطراب (أنظر الجدول 48-4) تتضمن التخثر المنتشر داخل الأوعية وفرفرية نقص الصفيحات الخثارية/ المتلازمة اليوريميائية الانحلالية. من الأسباب الأخرى. المتلازمات المتعلقة بالحمل بما فيها ما قبل الإرجاج (الانسمام الحملي). الإرجاج. ومتلازمة HELLP (انحلال. ارتفاع الخمائر الكبدية. انخفاض تعداد الصفيحات مع حدوث ما قبل إرجاج). وكذلك الأدوية والسرطانات الانتقالية. يمكن مشاهدة صورة انحلالية مشابهة في الانحلال الرضي الحادث على الصمام القلبي المتأذي. يوضع تشخيص MAHA برؤية الخلايا المتفلقة (الكريات الحمر المتجزأة) في لطاخة الدم المحيطي. إذا كان زمن البروترومبين وزمن البرومبولاستين الجزئي طبيعيين فإن ذلك يدعم احتمالية تشخيص فرفرية نقص الصفيحات الخثارية/ المتلازمة الانحلالية اليوريميائية مقابل التخثر المنتشر داخل الأوعية. العلاج موصوف في الفصل 52.

### الخمج

يمكن أن ينتج الانحلال الدموي عن خمج طفيلي يصيب الـ RBC بشكل مباشر مثل البرداء (الملاريا). داء البابيزيا. والبارتونيلا. يمكن مشاهدة انحلال دموي شديد في إنتان الدم بالمطثيات حيث تحدث أذية مباشرة للغشاء بالذيفانات الجرثومية.

## فقر الدم الانحلالي الناتج عن اضطرابات بالغشاء الخلوي

### الشذوذات الغشائية الوراثية

تكور الكريات الوراثي (HS): ينجم عن شذوذات خلقية متغايرة في البروتينات المكونة للهيكل الخلوي معظمها طفرات تورث بصفة سائدة ومتعلقة بالسبكترين أو الانكرين ankyrin. يتميز تكور الكريات الوراثي بفقر دم انحلالي. ضخامة طحال وكريات مكورة مسيطرة في اللطاخة المطيحية. تتشكل الكريات المكورة في الطحال الذي يزيل أجزاء من الغشاء الشاذ. فقد هذه الأجزاء ينقص النسبة الغشائية الهيولية وبالتالي تفقد الكريات الشكل المقعر الوجهين لتأخذ شكلاً مكوراً. لأن النسبة الغشائية الهيولية العالية مسؤولة عن مرونة الشكل المقعر الوجهين للكريات الحمر الطبيعية. ومع فقدان الغشاء تفقد الكريات الحمراء الشكل المقعر الوجهين وتأخذ الشكل المكور. الكريات المكورة أقل مرونة وقد تتخرب في الأوعية الشعرية. الصفة المميزة لهذا المرض هو ازدياد الهشاشة التناضحية الناجمة عن نقص قابلية التمدد بسبب نقص السطح الغشائي. إن تكور الكريات الوراثي اضطراب خفيف عادة مع انحلال دم معاوض بشكل جيد. ويحدث تفاقم المرض أثناء الأخماج أو عند إعطاء أدوية مثبطة للنقي. ويجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم انحلال دموي هام معالجة بالفولات. ويحتاج الكثير من المرضى لاستئصال المرارة بسبب الحصيات الصباغية. ويعالج فقر الدم العرضي الشديد باستئصال الطحال.

داء الكريات الإهليلجية الوراثي (HE): وينتج عن طفرات تورث بشكل قاهر تؤثر في التداخل بين البروتينات الغشائية والبروتينات الهيولية. أكثر الشذوذات شيوعاً تؤثر على الارتباط بين السبكترين والبروتين 4.1. نتيجة لذلك تأخذ RBCs شكلاً هليلجياً. وكما في تكور الكريات الوراثي. يحدث لدى المرضى انحلال دموي خفيف مع ضخامة طحالية. تبكل الكريات الوراثي (HPP) وهو اضطراب نادر يورث بصفة متنحية ناجم عن وراثة شذوذين غشائيين مختلفين (مثل أليل لتكور الكريات الوراثي وأليل لداء الكريات الاهليلجية). يحدث لدى المرضى انحلال دموي أكثر شدة وتشاهد على اللطاخة كريات مكورة صغيرة وأخرى أهليلجية. وكما في تكور الكريات الوراثي يعالج فقر الدم العرضي في داء تبكل الكريات الوراثي وداء الكريات الإهليلجية باستئصال الطحال.

### الشذوذات الغشائية المكتسبة

**البيلة الخضابية الانتيابية الليلية (PNH)** وهو مرض نسيلي مكتسب يترافق مع شذوذات في تنظيم المتممة. تحمي الكريات الحمراء

الطبيعية نفسها من الانحلال الخلوي المتواسط بالمتممة بواسطة بروتيناتها الغشائية، المتضمنة العامل المسرع الأجل (DAF) والمثبط الغشائي للحل التفاعلي (MIRL). وكلا هذين البروتينين ينتميان لعائلة البروتينات المترسية على الغشاء بواسطة المرسي GPI (أو رابطة الغليكوز فوسفا تيديل أينوزيتول). لدى مرضى PNH طفرات نسيلية في PIG-A والأنزيم المطلوب لتركيب الـ GPI. تزداد هذه الطفرات في الخلية الجذعية المكونة للدم وفي جميع الخلايا المكونة للدم الفاقدة لرابطة الـ GPI. غياب رابطة الـ GPI يجعل هذه الخلايا عرضة للحل المتواسط بالمتممة. وقد كانت الفحوص التقليدية لـ PNH عبارة عن فحوص وظيفية تعتمد على زيادة قابلية الكريات الحمر للانحلال في مصل حامضي (اختبار Ham)، أو في وسط منخفض التوتر (اختبار الحل بالسكاروز). وفي الوقت الراهن وبعد معرفة الشذوذ الجزيئي المسبب لـ PNH أصبح التشخيص يعتمد على المقايسة الخلوية الطبيعية flow cytometry التي تثبت غياب العامل المسرع للتحلل أو المثبط الغشائي للحل التفاعلي على سطح الـ RBCs أو الكريات البيض.

تتظاهر الـ PNH بحالات نوبية من الانحلال الدموي الحاد داخل الأوعية مع تحرير الخضاب الحر الذي يحدث بيلة دموية جاء منها اسم المرض. يعتبر هذا المرض جزءاً من طيف الأمراض النقوية التكاثرية: فهو اضطراب نسيلي في الخلية الجذعية يترافق مع خطورة حدوث خثارات وأيضاً خطورة حدوث ابيضاض دم و/أو تليف نقي، يكون المرضى عادة عرضة للاختلاطات الخثارية المشاهدة في الأمراض النقوية التكاثرية، بما فيها متلازمة بود - كياري، خثار وريدي الباب، وخثارات الأعية الدماغية. وهناك ترافق لـ PNH مع فقر الدم اللاتصنعي: قد يطور المرضى لا تصنعاً Aplasia، ويشفى مرضى فقر الدم اللاتصنعي الذين يستجيبون للعلاج بالمثبطات المناعية ولكن غالباً مع تشكيل نسائل مشبهة بالـ PNH. العلاج داعم بشكل رئيسي. ولكن المرضى الشباب يجب أن يؤخذوا بعين الاعتبار لزرع الخلايا الجذعية المغاير.

**فقر الدم ذو الخلايا المهمازية.** الخلايا المهمازية Spur cells (الخلايا الشائكة Acanthocytes) خلايا يأخذ غشاؤها شكلاً شاذاً وتشاهد لدى المرضى المصابين بمرض كبدي متقدم، سوء تغذية شديد، سوء امتصاص، وغياب الطحال. حيث يكتسب غشاء الكرية تبارزات بسبب وجود شحوم شاذة فيه. تترافق هذه التبدلات مع انحلال دموي خفيف. ويصعب تفريق انحلال الدم عن فرط الطحالية في المرضى الذين لديهم مرض كبدي متقدم. ويمكن مشاهدة تبدلات مشابهة لدى مرضى فرط البروتينات الشحمية بيتا.

## فقر الدم الناجم عن عيوب أنظيمية في الكريات الحمراء

### عوز الغلوكوز-6 فوسفات ديهيدروجيناز G6PD

الـ G6PD هو أنظيم أساسي في مسرب الهكسوز أحادي الفوسفات. والذي تحتاجه الكرية الحمراء للحفاظ على المخازن داخل الخلوية من الغلوتاتيون المرجع لحماية الخلية من أكسدة الغشاء وأكسدة الخضاب.

تتوضع مورثة الـ G6PD على الصبغي X، وتقريباً كل المصابين هم من الذكور. ومع ذلك فقد يحدث المرض لدى بعض الإناث متخالفي اللواقح بسبب الانحراف الوراثي Lyonization. معظم الطفرات المسؤولة عن عوز G6PD موجود في أفريقيا وحوض المتوسط. ويعتقد أنها اختيرت بشكل انتقائي لإعطاء مقاومة تجاه الملاريا. الشكل الإفريقي خفيف نسبياً، بينما يكون الشكل المتوسطي أكثر شدة.

غياب الـ G6PD يجعل الكريات الحمر حساسة للمؤكسد. وعند حدوث خمج، حماض، أو تناول دواء مؤكسد قد يترسب الخضاب ضمن الخلايا ويمكن أن يسبب انحلال دم. وتؤدي العديد من الأدوية إلى انحلال دم في سياق عوز G6PL، وتتضمن السلفوناميدات، مضادات الملاريا، الدابسون، الأسبيرين، والفيناسيتين. يمكن توقع التشخيص في رجل متحدر من أصل أمريكي - أفريقي، أو متوسطي في سياق خمج حاد أو تعرض مسبق لأدوية مؤكسدة. الخلايا ذات الخضاب المترسب تحوي أجسام هينز Heinz التي يمكن رؤيتها بتلوين اللطاخة المحيطية بالبنفسج المتبلور. تتم إزالة هذه الاندخالات في الطحال مما يؤدي إلى مظهر الخلايا المعضوضة "Bite- ceills" في اللطاخة المحيطية ويمكن إثبات التشخيص بمعايرة مستويات الـ G6PD في الدم المحيطي. إلا أن الشبكيات والكريات الحمر الفتية في مرضى عوز الـ G6PD تملك مستويات أعلى من الأنظيم، لذلك إذا كان التشخيص متوقعاً فإن المرضى الذين لديهم مستوى طبيعي من الـ G6PD يجب أن تعاد المعايرة لهم بعد الشفاء من النوبة الحادة. حجر الزاوية في منع الانحلال لدى هؤلاء المرضى هو تجنب المؤكسدات ولا سيما تلك المتعلقة بالأدوية المتهمة في حالات النوب الشديدة من الانحلال الدموي المزمن.

### حالات أخرى من العوز الأنظيمي

تم تسجيل حالات عوز تقريباً لكل الأنظيمات المنخرطة في سبيل التحلل السكري كأسباب نادرة لفقر الدم الانحلالي وأشيعها عوز البيروفات كيناز. هذه الأنظيمات ترمز بمورثات على الصبغيات الجسمية، ونموذج الوراثة جسمية متنحية.

### اعتلالات الخضاب

وهي طفرات تؤدي إلى إنتاج Hb شاذ. وأشيع هذه الاعتلالات هي المتلازمات المنجلية، والتي هي مثل التلاسيميا وعوز G6PD، تشاهد في المناطق التي توطنت فيها الملاريا.

### فقر الدم المنجلي SCD

وهي أشيع المتلازمات المنجلية وينتج عن طفرات نقطية تؤدي إلى استبدال حمض الغلوتاميك بالفالين على الموقع السادس من مورثة البيتاغلوبين. وقد ظهرت على شكل طفرة مستقلة في شعوب مختلفة من أفريقيا، الهند، حوض المتوسط، والشرق الأوسط. إن حلول ثمالة كارهة للماء (الفالين) مكان ثمالة محبة للماء يجعل الخضاب أقل انحلالية، وبالتالي أكثر قابلية للبلمرة (التكوثر) والترسب. معدل

ترسب الخضاب المنجلي حساس جداً للتركيز داخل الكريوي من الخضاب منزوع الأوكسجين. ولذلك يزداد التمنجل في الحالات التي تزيد من تركيز ذلك الخضاب إما بسبب تبدلات الإماهة الخلوية (التجفف) أو التبدلات في منحنى تفارق الأوكسجين (نقص الأكسجة. الحماض. المرتفعات).

**الأعراض الحادة لـ SCD.** معظم الاختلاطات الحادة لـ SCD تتعلق بالانسداد الوعائي (جدول 48-6). تحدث النوب الألمية الناجمة عن الألم الاقفاري في الأعضاء نتيجة لانسداد الأوعية الشعرية. في أي مكان. ولكن الألم يكون أكثر شيوعاً في نهايات الأطراف. الصدر. البطن. والظهر. تشتد النوب الألمية بشكل شائع في الأخماج. التجفاف. التبدلات السريعة في درجة الحرارة. والحمل. ومع ذلك فإن المرضى لا يظهرون عادة سبباً واضحاً لحدوث النوب الألمية. من الممكن أن يكون الانسداد الوعائي في الدوران الرئوي اختلاطاً بارزاً في الـ SCD وقد يسبب متلازمة الصدر الحاد، وتتميز هذه المتلازمة بألم صدري. نقص أكسجة. وارتشاحات رئوية. هذا وإن دور الخمج. الاحتشاء. والتخثر في المكان غير مميز ولكن يجب إعطاء كل المرضى الصادات المناسبة تحسباً لذات رئة ممكنة الوجود. ولأن نقص الأكسجة يؤهب للمزيد من التمنجل وبالتالي يزيد من الأذية النفسية فإن متلازمة الصدر الحاد حالة مهددة للحياة وتعد استطباباً لنقل الدم الإسعافي.

الحوادث العصبية سبب رئيسي للمراضة في مرض الـ SCD. يحدث انسداد الأوعية الكبيرة الحاد لدى الأطفال مع معدل نكس حوالي 70٪ في حال عدم المعالجة. مثل هذه السكتات تشكل استطباباً لتبديل الدم طويل الأمد. والذي ظهر أنه ينقص من معدل تكرار الانسدادات. ولأسباب غير مفهومة نادراً ما تصيب مثل هذه الانسدادات الأوعية الكبيرة لدى البالغين. قد يعاني البالغون من سكتات نزفية نتيجة لتوسع أمهات الدم الحادثة في الأوعية المتكاثرة واستجابة للانسدادات الصغرية في الأوعية الدماغية. أي أذية سمية أو خمجية تنقص مؤقتاً من فعالية النقي قد تسبب نوبة لا تصنع. قصر حياة الـ RBC في SCD يجعل المريض معتمداً بشكل كبير على فعالية النقي الشديد. والفترات القصيرة من نقص تشكل الشبكيات قد تسبب نقصاً شديداً في الـ Hb، HCT. وأكثر الحالات شدة تلك المرافقة للخمج بالـ Parvovirus B19 والذي يخمج مباشرة خلايا السلسلة الحمراء. العناية الداعمة هي كل ما يحتاجه المريض. قد يحدث لدى المرضى تنخر في نقي العظم. مع صورة ابيضاض إحمراري. وقد تختلط هذه الحالة أكثر من ذلك بإحداث صمة نقوية إلى الرئتين.

هناك مجموعات وعائية شعرية تكون أكثر عرضة لاختلاطات الـ SCD فلُب الكلية يكون على درجة عالية من الخطورة للأدواء الوعائية الانسدادية بسبب الحلولية المرتفعة ونقص توتر الأوكسجين مما يزيد بشكل واضح من تركيز الخضاب المنجلي منزوع الأوكسجين. كل مرضى الـ SCD لديهم عيب في تكثيف البول وعند بلوغ سن الكهولة يكون لدى هؤلاء المرضى بول أسوي الكثافة isosthenuria. الأعراض الحادة من البيلة الدموية التالية للتنخر الحليمي شائعة. يحدث التمنجل أيضاً وبشكل مساوي في الطحال. عند الكهول. كل المرضى يكونون عديمي الطحال من الناحية الوظيفية بسبب الاحتشاءات المتكررة في الأوعية الصغيرة فيه. ويعد ذلك أحد الأسباب الذي يجعل مرضى الـ SCD عرضة للأخماج بالجراثيم ذات المحفظة. تبقى الأخماج غير واضحة يكون مرضى الـ SCD عرضة بشكل خاص لذات العظم والنقي مع معدلات عالية وغير اعتيادية من تورط السالمونيلا في هذا الاختلاط.

**التظاهرات المزمنة لـ SCD.** استخدام تعبير SCD ليكون مرض الطفولة. وكلما تقدم المريض باتجاه سن الكهولة. يصبح من الواضح بأن الانسدادات الوعائية قد سببت الأذية لكل الأعضاء الإنتهائية تقريباً (جدول 48-6). من الأسباب الرئيسية للموت لدى المرضى المصابين بالـ SCD هو القصور الكلوي والقصور الرئوي. من الاختلاطات البعيدة الأمد أيضاً القرحات الجلدية المزمنة. اعتلال الشبكية. اضطرابات وظائف الكبد. كما يحتاج معظم المرضى لاستئصال المرارة بسبب الحصيات الصباغية.

**معالجة الـ SCD.** داعم بشكل رئيسي. تعالج النوب الألمية بالسوائل وإعطاء الأوكسجين والمسكنات. ومع أي دليل لحدوث خمج يجب إعطاء الصادات. يجب أن يجرى نقل دم لمرضى فقر الدم العرضي ويستطب تبديل الدم في متلازمة الصدر الحاد. السكتة. تنخر نقي العظم. والنعوظ المستمر. من الاستطبابات الأخرى المثيرة للجدل الألم المستمر. الاستجابة البطيئة لوسائل العلاج الداعم. الهدف من تبديل الدم إيصال الـ HBS إلى 30-40٪ وكما لاحظنا سالفاً فإن المرضى الذين عانوا من السكتة الدماغية الناجمة عن خثار الأوعية الكبيرة يجب أن يجرى لهم تبديل دم طول الأمد. أظهرت الدراسات الحديثة

**الجدول 48-6. التظاهرات السريرية لفقر الدم المنجلي**

| |
|---|
| **التظاهرات الحادة** |
| النوب السادة للأوعية |
| النوب الألمية |
| متلازمة الصدر الحاد |
| النعوظ المستمر |
| حوادث وعائية دماغية |
| السكتة الخثرية |
| السكتة النزفية |
| نوب اللاتصنع |
| تشظي الطحال splenic squestration |
| ذات العظم والنقي |
| **التظاهرات المزمنة** |
| الداء الكلوي المزمن |
| البول أسوي الكثافة isosthenuria |
| قصور كلوي مزمن |
| الداء الرئوي المزمن |
| اعتلال الكبد المنجلي |
| اعتلال الشبكية التكاثري |
| النخرة الجافة اللاوعائية |
| قرحات جلدية |

أن المعالجة بالهيدروكسي يوريا. وهو عامل يزيد من تركيز الـ HbF في مرضى الـ SCD وينقص من هجمات انسداد الأوعية. ويعزى التأثير المذكور إلى تشكيل Hb رباعي الوحدة يحوي سلسلة Bs واحدة مع سلسلة γ واحدة (γ βs α2). هذا النمط لا يتبلمر. كما اقترحت الدراسات بأن الاستجابة تتعلق أيضاً بنقص تعداد البيض وبالتبدلات الحادثة في الخصائص الالتصاقية للخلايا البطانية.

### متلازمات منجلية أخرى

**الخضاب C**. ينجم هذا الخضاب من استبدال من نمط أخر حيث يحل الليزين محل حمض الغلوتاميك في الموقع السادس من سلسلة الـ β غلوبين. الـ HBC يسبب أعراضاً منجلية خفيفة وعادة ما يكون صامتاً تقريباً من الناحية السريرية. يكون مرضى الـ BbSC أكثر أعراضية، ولكن تبقى الأعراض أخف من تلك المشاهدة في حالة HBSS. يكون لدى المرضى هيماتوكريت أعلى مع لزوجة أكبر مما يزيد من درجة اعتلال الشبكية. ولا تحدث لديهم احتشاءات طحالية. وعلى عكس مرضى الـ HBSS يكون لديهم عادة ضخامة طحال. ونتيجة لذلك يعانون من أحيان قليلة من نوبات ضخامة طحال حادة مترافقة مع نقص هيماتوكيت شديد وهيموغلوبين (نوبة تشظي الطحال). وعلى الرغم من أن هذه النوب قد تحدث لدى الأطفال ذوي النمط HBSS فإن الغياب الوظيفي للطحال يمنع حدوث هذا الاختلاط لدى الكهول من النمط HbSS.

**التلاسيميا β المنجلية**. المرضى الذين يكون لديهم تخالف لواقح مضاعف تجاه الـ HbS والتلاسيميا β يكون لديهم طيف سريري من المرض يعتمد على مستوى الـ β غلوبين المنتج. التلاسيميا +β المنجلية أخف من الـ HbSS. ومن الممكن أن يكون ذلك بسبب انخفاض التركيز داخل الكريوي للخضاب S. مرضى التلاسيميا βo المنجلية يكون لديهم الشكل نفسه المشاهد في HbSS.

### التلاسيميا

متلازمات التلاسيميا هي مجموعة متغايرة من الاضطرابات تترافق مع نقص أو غياب تركيب إما السلسلة α أو β من سلاسل الغلوبين تترافق المتلازمات الشديدة مع فقر دم انحلالي شديد وتشخص في الطفولة الباكرة. بينما التلاسيميا الصغرى تكون غالباً على شكل فقر دم صغير الخلايا خفيف الشدة مع دليل ضئيل أو معدوم على انحلال الدم. تختلط هذه المتلازمات من الناحية التشخيصية غالباً مع عوز الحديد بسبب نقص الـ MCV.

**الـ β تالاسيميا**. تم وصف أكبر من 100 طفرة تقود إلى β تالاسيميا حيث تؤدي هذه الطفرات إلى نقص وانعدام التعبيرية المتعلقة بالموقع الخاص بالـ β غلوبين. نقص التعبيرية هذا قد ينتج عن طفرات في المنطقة الرامزة من المورثة. وبالتالي ينتج mRNA الخاص بالـ β غلوبين من الانترونات مما يؤدي إلى نقص وليس انعدام إنتاج السلسلة β من الأليل الطافر (+β تلاسيميا) إنتاج سلاسل الغلوبين المعيب في الـ β تلاسيميا يؤدي إلى كل من نقص إنتاج الخضاب الطبيعي مع زيادة نسبية في إنتاج السلاسل α. نقص إنتاج الخضاب الطبيعي يؤدي إلى فقر دم ناقص الصباغ وزيادة إنتاج السلاسل α تؤدي إلى تشكيل رباعيات وحدة غير حلولة من السلاسل α مما يؤدي إلى انحلال دموي. في المتلازمات الخفيفة، تكون السلاسل α الزائدة غير كافية لإحداث انحلال دموي هام ويكون العرض الرئيسي هو فقر دم صغير الخلايا، في الأشكال الشديدة من التلاسيميا يحدث الانحلال الدموي في المحيط وفي نقي العظم مع تضخم ثانوي شديد في إنتاج النقي لـ RBCs. توسع الأحياز النقوية يؤدي إلى اضطرابات هيكلية شديدة كما يؤدي التكون الدموي غير الفعال إلى تحريض قوي لامتصاص الحديد.

الطيف السريري لـ β تلاسيميا يعكس التغايرية في الاضطرابات الجزيئية التي تقود إلى هذا المرض (جدول 48-7). تنجم التلاسيميا β الكبرى عن β0تلاسيميا متماثلة اللواقح مما يؤدي إلى فقر دم انحلالي شديد يشخص في مرحلة الطفل الرضع والذي يعتمد على نقل الدم منذ ولادته. مرضى الـ β تلاسيميا الوسطي يملكون الأليلين الخاصين بالـ β تلاسيميا ولكن واحداً مهما على الأقل هو من النمط β-1 الخفيف. يحدث لدى هؤلاء المرضى فقر دم انحلالي مزمن شديد ولكن لا يحتاجون لنقل دم. وبسبب التكون الدموي الغير فعال يكون لدى هؤلاء المرضى امتصاص مفرط للحديد وقد يحدث لديهم فرط تحميل للحديد على الرغم من عدم نقل الدم. الـ β تلاسيميا الصغرى تنتج عادة عن β تلاسيميا متخالفة اللواقح، على الرغم من أنه قد يعكس وراثة طفرتين خفيفتين من التلاسيميا. وغالباً ما يحدث في هذه الفئة من المرضى خطأ في التشخيص على أنه نقص في الحديد. تبدي دراسة مشعرات الحديد قيم طبيعية أو مرتفعة للحديد مع إشباع طبيعي. ويمكن تأكيد التشخيص بإثبات الارتفاع المعاوض في HBA2 وَ HbF.

**التلاسيميا α**. تنتج الـ α تلاسيميا بشكل دائم تقريباً عن طفرات تحذف واحداً أو أكثر من مواقع السلسلة α على الصبغي 16. تم تحديد 4 مواقع للسلسلة α، نسختين متطابقتين تقريباً على كل صبغي، وبالتالي فإن طيف التلاسيميا α يعكس غياب واحد، أو اثنين أو ثلاثة، أو مورثات الغلوبين α الأربعة (الجدول 48-7). وبشكل عام فإن الأعراض السريرية للتلاسيميا α تكون أخف من تلك الناتجة عن التلاسيميا β. وذلك لسببين الأول. وجود 4 مورثات للسلسلة α يسمح بتركيب كافٍ لهذه السلسلة إلا عند حذف ثلاثة أو أربعة مواقع. الثاني أن السلسلة βرباعية الوحدة أكثر انحلالية من مكونات السلسلة α ولا تسبب انحلال دم. المرضى الذين لديهم فقدان لمورثة واحدة خاصة بالسلسلة α هم حملة صامتون للمرض ويملكون MCV ،HCT طبيعيين. المرضى الذين لديهم حذف لموقعين إما على نفس الصبغي (α-Tha11 وَαα/--) أو على صبغيين مختلفين (α-Tha 12 وَ-α/-α) يحدث لديهم فقر دم خفيف صغير الخلايا. المرضى الذين يورثون أليل من نمط α-Tha11 وآخر من نمط α-Tha12 (-α/--) يحدث لديهم داء الخضاب (HbH). والـ HbH هو إنتاج مفرط للسلسلة β وخصوصاً β4. ويؤدي إلى فقر دم انحلالي ضعيف مع أو بدون تخريب داخل النقي للكريات الحمر.

**الجدول 48-7. متلازمات التلاسيميا**

| الاضطراب | الاضطراب المورثي | الصورة السريرية |
|---|---|---|
| β التلاسيميا | | |
| التلاسيميا الكبرى (فقر الدم لكولي coolcy) | تلاسيميا βo متماثلة اللواقح | انحلال دم شديد، تكون دم غير فعال، اعتماد على نقل الدم. فرط تحميل بالحديد |
| التلاسيميا المتوسطة | تخالفية لواقح مركبة من βo وَ +β | انحلال دم متعتدل، فقر دم شديد. دون الاعتماد على نقل الدم وأكبر خطر يهدد الحياة هو فرط التحميل بالحديد |
| التلاسيميا الصغرى | تخالفية لواقح لـ βo أو +β | فقر دم صغير الخلايا خفيف الشدة |
| α تلاسيميا | | |
| حامل صامت | -αα/α | تعداد دم كامل طبيعي |
| خلة التلاسيميا α | αα/ -- (α-tha 1) أو α-/α- (α-tha 2) | فقر دم صغير الخلايا خفيف الشدة |
| الخضاب H | α/-- | فقر دم صغير الخلايا مع انحلال خفيف، غير معتمد على نقل الدم |
| الخزب الجنيني | --/-- | فقر دم شديد، وذمة معممة داخل الرحم بسبب قصور القلب. الموت ضمن الرحم أو عند الولادة |

إن الوراثة متماثلة اللواقح للأليل α Tha 2 تؤدي إلى مواقع غير وظيفية للسلسلة αوهذا غير متوافق مع الحياة. لا يستطيع الجنين أن يصنع أي خضاب وظيفي بعد المرحلة المضيفة من التطور، لأن الخضاب F يتطلب أيضاً السلسلة α. تشكل السلاسل γ الحرة رباعيات. تدعى الخضاب بارت. يملك هذا الخضاب ألفة عالية للأوكسجين وهو يعجز عن تحرير الأوكسجين إلى الأنسجة المحيطية مما يؤدي لقصور قلب احتقاني شديد واستسقاء عام. وهي شكل سريري يدعى بالخزب الجنيني. فالأجنة المصابة تلد ميتة أو تموت بعد الولادة بقليل.

الفصل 49 VIII

# الاضطرابات السريرية للعدلات

تشكل الكريات البيض خط الدفاع الرئيسي تجاه العوامل الخامجة. الوحيدات والمحببات هي خلايا بالعة تستطيع أن تقتل الجراثيم المهضومة من خلال تشكيل وسائط متفاعلة. تحرر الوحيدات أيضاً وسائط التهابية تزيد فعالية اللمفاويات. وقد تمت مناقشة وظيفة اللمفاويات في الفصل 50.

## التطور الطبيعي، بنية، ووظيفة الخلايا المحببة

### العدلات

العدلات (الكريات البيض متعددة الأشكال النووية) هي الخلية البيضاء المسيطرة في الدوران المحيطي. وهي مميزة شكلياً من خلال نواتها المفصصة. وتحوي حبيبات هيولية متنوعة تعطيها شكلها المميز وأهميتها الوظيفية أيضاً.

يحتاج قتل الجراثيم من قبل العدلات إلى الجذب الكيماوي. البلعمة. والقتل داخل الخلوي. الجذب الكيماوي chemotaxis هو الحركة الموجهة للخلية نحو المحرض الجاذب. مثل ببتيدات الفوميل الجرثومية. أو أجزاء المتممة (C3 bi C5a). ويسمى التصاق العدلات إلى الخلايا البطانية والذي ينجم عن ارتباط الغليكوبروتينات السطحية للعدلات (CD11/ CD18) مع جزئيات الالتصاق البطانية (ELAM1، ICAM1) بالتهميش Margination. واستجابة للمحرض تتحرك العدلات الملتصقة على سطح الخلايا البطانية باتجاه الهدف المحدد. وإن أهمية التصاق العدلات إلى الخلايا البطانية كخطوة أولى للقتل الجرثومي مفهومة جيداً من خلال المتلازمة الناجمة عن عدم قدرة الكريات البيض على الالتصاق. هذا المرض النادر ينجم عن غياب المركب CD11b/CD18 من العدلات. وبالتالي تفشل العدلات في الالتصاق على البطانة وبالتالي تعجز عن متابعة الانجذاب الكيماوي فلا تبلعم أو تقتل الجراثيم. يشكو المرضى من أخماج جرثومية شديدة ومهددة للحياة على الرغم من المستويات المرتفعة للعدلات الجوالة.

تحتاج البلعمة إلى التعرف على الجرثوم الهدف أو حطامة. ويتم طهو الهدف بواسطة ارتباط الأضداد أو جزء المتممة C3b على سطحه. تملك العدلات مستقبلات لـ C3b والجزء FC وهذا ما يسمح بالارتباط إلى الهدف الذي تم طهيه. تنغلق المادة المبلعمة بعد ذلك في فجوة بلعمية، تلتحم بدورها مع الحبيبات الموجودة في الخلية العدلة. يحدث القتل داخل الخلوي بآليتين إحداهما معتمدة على الأوكسجين والأخرى مستقلة عنه. يتضمن محتوى الحبيبات الأولية الكابتسين G، المدافعات Defensins والليزوزيم وهي تعمل على تحطيم الجدار الخلوي وبالتالي قتل العضية المستهدفة.

على أي حال يبقى الاحتراق التنفسي Respiratory burst الآلية الأسلسية في القتل الجرثومي. حيث يؤدي تحريض العدلات إلى تفعيل معقد أوكسيداز مرتبط بالغشاء والذي يؤدي بدوره إلى تشكيل فوق الأكاسيد من خلال نقل الكترون من NADPH المرجع، وتفاعل فوق الأكاسيد مع الماء يؤدي إلى تشكيل شوارد الهيدروكسيل. بالإضافة لذلك يقوم أنظيم الميلوبيروكسيداز بتشكيل شاردة تحت الكلوريد بدءاً من الماء الأوكسجيني والكلور. NADPH أوكسيداز هو أنظيم متعدد الوحدات. غياب أو نقص فعالية أي وحدة من هذه الوحدات يعيق عملية القتل الجرثومي مما يؤدي إلى داء حبيبومي مزمن، وهو مرض آخر خطير يصبح فيه المريض عرضة لأخماج مهددة للحياة. تلعب الحبيبات التي تعطي العدلات مظهرها المميز دوراً هاماً في عملية التفعيل المتواسطة بالعدلات والقتل. تظهر الحبيبات البدئية باكراً أثناء التمايز النقوي وهي موجودة في كل من الوحيدات والعدلات. وتحوي أعداد كبيرة من البروتينات مثل الميلوبيروكسيداز، الهيدرولازات الحامضية، والبروتيازات المعتدلة. تلتحم هذه الحبيبات مع الفجوات البلعمية بقصد هضم الجراثيم المبلعمة.

تظهر الحبيبات الثانوية في وقت متأخر من التمايز وهي التي تعطي العدلات مظهر الحبيبي المميز. تحوي هذه الحبيبات على اللاكتوفيرين، الترانس كوبالامين، والأنظيمات المعدلة للمطرق (الكولاجيناز والجيلاتيناز). تتحرر هذه الحبيبات عند تفعيل العدلة إلى الحيز خارج الخلوي. يعمل اللاكتوفيرين والترانس كوبالامين على احتجاز الحديد والفيتامين B12 عن الجراثيم، ويقوم الكولاجيناز والجيلاتيناز بتحطيم النسيج الضام في منطقة الالتهاب لقد وصفت الشذوذات في حبيبات العدلة في متلازمات سريرية نادرة حيث لوحظ أن غياب الميلوبيروكسيداز يؤدي إلى أعراض خفيفة مع خلل في السيطرة على الأخماج الفطرية. عوز الحبيبات الثانوية نادر جداً ويترافق مع زيادة خفيفة في خطر الإصابة بالأخماج الجرثومية.

## الحمضات والأسسات

وهـي خلايا مصدرهـا طلائع النقويات في نقي العظم، وهـي تعـبر بسرعة من نقي العظم إلى الدم ومن ثم إلى النسج المحيطية. حيث تلعب دوراً في التفاعلات الالتهابية والتحسسية. ومثـل العـدلات فـهي تملك حبيبات ثانوية مميزة تعطيها مظهرها المميز. كما أن لها دور وظيفي هام أيضاً. تتواجد كلتا الخليتين بأعداد منخفضة في الظروف الطبيعية. ويمكن مشاهدة مستويات مرتفعة من الأسسات في الأمراض النقوية التكاثرية.

على الرغم من قدرة الحمضات على البلعمة فإن معظم فعالية هذه الخلايا تعود إلى تحرير حبيباتها. ترتفـع أعدادهـا في الأخمـاج الطفيلية والدودية، حيث يعتقد أنـها تلعب دوراً في الاستجابة التحسسية تجاه هذه العضيات. وترتفع أعداد هذه الخلايا أيضاً في التفاعلات التحسسية وأمراض الأوعية المغرانية مما يدل على دورها في التعديل المناعي. متلازمات فرط الحمضيات التي تشاهد فيها مستويات مرتفعة جداً من الحمضات، نادرة ويمكن أن تترافق مع أذية للرئة، الجهاز العصبي المحيطي، ونسج الشغاف.

## الوحيدات

تنشأ من طلائع النقويات تحت تأثير الـ GM-CSF والـ M-CSF. معظم الوحيدات الجوالة يتم تهميشها على طول جدران الأوعية الدموية، ومن هناك تهاجر إلى الأنسجة حيث تتحول إلى بالعات. تملك سلسلة الوحيدات البالعات العديد من الوظائف المتنوعة، هذه الخلايا البلعمية تقوم بالانجذاب الكيماوي، البلعمة، والقتل داخل الخلوي بشكل مشابه لما ذكر في العدلات. وهـي هامة بشكل خاص في قتـل المتفطـرات، الفطور، وأنواع الطفيليات. بالإضافة إلى دورهـا في قتـل العوامـل الخامجة فإن الوحيدات لها تداخل هام مع الجهاز المناعي. فهي خلايا مقدمة للمستضد للخلايا التائية، كما أن لها فعالية سـامة للخلايا، وتفرز سيتوكينات محددة.

الوحيدات التي تهاجر إلى الأنسجة تتحول إلى بالعات تقوم بتحضير المستضد وتقديمه للمفاويات التائية. تتضمن الخلايا المقدمة للمستضد أيضاً خلايا لانغرهـانس في الجلد، الخلايا الإصبعية في التيمـوس، والخلايا المتغصنـة في العقـد اللمفيـة. الخلايا المقدمـة للمستضد المذكورة هي خلايا غير بلعمية، والعملية التي يدخل بها المستضد إلى داخلها لا تزال غير مفهومة بشكل كامل. يتم هضـم البروتينات المستضدية بشكل جزئي على سطح الخلية بالترافق مع الـ HLA أو المستضد Ia. وتسمح لها هذه الظهارة بالتداخل مع الخلايا التائية المساعدة وتفعليها. تلعب البالعات الأخرى مثـل خلايا كوبفـر الكبدية والبالعات السنخية الرئوية دور هام في إزالة البقايا الخلوية والكريات الهرمة من الدوران.

كما تلعب الوحيدات دوراً ساماً للخلايا الورمية. وتقوم بذلك عبر آليتين إحداهما معتمدة على الأضداد والأخرى غير معتمدة على الأضداد تزداد السمية الخلوية بتأثير IL1، TNF، والانترفيرون وكل منها يفرز من الوحيدات. تفرز الوحيدات أعداداً كبيرة من البروتينات تتضمن بروتينات معدلة للمناعة (IL-1، TNF، الانترفيرون) سيتوكينات (GM-CSF، G-CSF)، بروتينات تخثر، بروتينات التصاق خلوية، وبروتيازات.

## العوامل المحددة لتعداد العدلات في الدوران المحيطي

معظم طلائع المحببات تتواجد في نقي العظم، حيث يستغرق النضج حوالي 6-10 أيام. تشكل الطلائع النقوية 20٪، والجمعية المخزنة Storage poll 75٪ من كتلة العدلات، وبذلك فإن العدلات تشكل 5٪ فقط من كتلة المحببات. وأكثر من ذلك فإن تواجد العدلات في الدوران مؤقت حيث يشكل طريقاً للمرور من نقي العظم إلى الأنسجة المحيطية وأكثر من نصف العدلات الجوالة يكون ملتصقاً إلى البطانة الوعائية وهذه الميزة تسمى بالتهميش. العمر النصفي للعدلات في الدوران قصير ويتراوح عادة بين 6-12 ساعة، ومن الممكن أن تهاجر العدلات إلى الأنسجة لتعيش 1-4 أيام عندئذ. لذلك فإن تعداد العـدلات المحيطية يمثل عينة تشكل أقل من 5٪ مـن جمعية العدلات الكلية، لذلك فإن هذا التعداد يعطي فكرة ضئيلة عن حركية المحببات. قد تحدث الشذوذات في أعداد العدلات بسرعة ومن الممكن أن تعكس حينئذ تبدل في إنتاج النقي للمحببات أو حدوث انحراف في الجمعيات الخلوية المتنوعة. ارتفاع تعداد الكريات المحيطي قد ينتج عن زيادة إنتاج النقي للعدلات أو قد يعكس تحرك العدلات من الجمعية المهشمة أو تحررها من الجمعية المخزنة في نقي العظم، وبشكل مشابه فإن تعداد المحببات المنخفض قد يعكس نقص في إنتاج النقي أو زيادة في التهميش و/أو تشظي الطحال، أو زيادة تخريب الخلايا المحيطية.

تعداد الخلايا البيض المحيطي هو ناجم عن جمع عدد اللمفاويات والمحببات، ولذلك فإن أهمية الارتفاع أو الانخفاض في التعداد يعتمد على نوع المكونة الخلوية التي ارتفعت أو انخفضت. فرط الكريات البيض هو تعبير غير نوعي قد يشير إلى زيادة اللمفاويات (فرط اللمفاويات) أو العدلات (فرط المحببات). وقد تعكس الزيادة في حالات نادرة وجود أعداد كبيرة من الوحيدات أو الحمضات. يشار إلى فرط الكريات البيض المتعلق بارتفاع العدلات بفرط العدلات Neutrophilia. الارتفاع الشديد في تعداد الكريات البيض إلى أكثر من 50000/ ميكروليتر مع تحرير باكر للطلائع النقوية الباكرة يسمى بالتفاعل الابيضاضي leukemoid reaction والذي قد يترافق مع حالة التهابية مزمنة أو أخماج مزمنة، ويجب أخذ الأمراض النقوية التكاثرية ولا سيما الابيضاض النقوي المزمن بعين الاعتبار. قد يظهر تقييم اللطاخة المحيطية تبدلات مميزة تعطي الدليل على السبب المسؤول. تبدي اللطاخة كثرة أرومات البيض والحمر Leukoerythroblastic وجود محببات غير ناضجة، كريات حمر دمعية، كريات حمر منواة، مع

زيادة الصفيحات. تعكس مثل هذه التبدلات وجود ارتشاح نقوي (استبدال نقوي myelophthisis) بنسيج ليفي، حبيبومات، أو أورام. وكما في فرط البيض فإن نقص البيض قد يعكس نقصاً في اللمفاويات أو نقص في العدلات. نقص العدلات يعرف على أنه تعداد بيض مطلق أقل من 1500/ميكروليتر.

## تقييم فرط الكريات البيض (فرط العدلات)

فرط الكريات البيض هو عادة ثانوي لعمليات أخرى. ومن النادر أن يشير إلى اضطراب دموي بدئي (جدول 49-1). ويجب أن يُقيم جيداً المرضى الذين لديهم ارتفاع مستمر في تعداد العدلات ولا سيما بالترافق مع ارتفاع الهيماتوكريت و/أو الصفيحات لنفي الاضطرابات النقوية التكاثرية البدئية. ويساعد تحديد الفوسفاتاز القلوية الخاصة بالكريات البيض في نفي الابيضاض النقوي المزمن. وحال نفي الاضطرابات الدموية المزمنة يجب أن يقيم المرضى للبحث عن الحالات الالتهابية أو الأخماج الحادة والمزمنة.

فرط العدلات الناجم عن الأخماج الحادة، الشدات أو الإعطاء الحاد للستيروئيدات (كما في الربو) يعكس بشكل أساسي زوال التهميش وهو عادة مؤقت. يعكس فرط العدلات المستمر عادة وجود تحرض نقوي مزمن. ومن النادر أن نلجأ إلى خزعة أو رشافة النقي في مثل هذه الحالات. واستثناء ذلك هم المرضى الذين لديهم تبدلات ابيضاضية احمرارية. والذين يجب أن يقيموا بفحص النقي. بما في ذلك الزرع لنفي التدرن المزمن أو الأخماج الفطرية. الارتشاح النقوي الورمي، أو تليف النقي. ويجب إجراء الدراسات الخلوية المورثية للمساعدة على نفي تشخيص الأمراض النقوية التكاثرية.

## تقييم نقص البيض (نقص العدلات)

### التشخيص التفريقي لنقص العدلات

قد يعكس نقص العدلات نقص الإنتاج، زيادة التشظي، أو التخريب المحيطي للعدلات (جدول 49-2). يجب تقييم المرضى في البداية للبحث عن ضخامة الطحال لنفي إمكانية التشظي. المرضى اللاعرضيين والذين لا تتوفر لهم دراسات مسبقة، يجب البحث عن إمكانية وجود نقص عدلات خلقي أو دوري لديهم من خلال إجراء تعدادت دورية. ويتنوع تعداد البيض المحيطي الطبيعي بين العروق حيث يكون أقل في الأمريكان الأفارقة منه لدى البيض (نقص عدلات بنيوي أو خلقي). نقص العدلات الدوري مرض حميد نسبياً، حيث توجد التغيرات الدورية في جميع السلاسل الخلوية المكونة للدم ولكنها أكثر وضوحاً في سلسلة العدلات. مع انخفاض تعداد العدلات nadir قد يظهر لدى المرضى أخماج عرضية ولكن المرض غالباً صامت سريرياً. يأتي مرضى فقد المحببات الخلقي (متلازمة كوستمان kostmann) في الفترة حول الولادة بنقص عدلات شديد مع أخماج. حتى G-CSF أصبح متاحاً، إمكانية موت معظم مرضى متلازمة كوستمان في الطفولة الباكرة، ولكن المعالجة بالسيتوكين قد أطالت البقيا.

| الجدول 49–1. التشخيص التفريقي لفرط العدلات |
|---|
| **أمراض دموية تكاثرية** |
| ولادية |
| اضطرابات نقوية تكاثرية |
| **ثانوي لأمراض أخرى** |
| خمج |
| حاد |
| مزمن |
| شدات حادة |
| أدوية |
| ستيروئيدات |
| ليتيوم |
| تحريض بالسيتوكينات (مثل G-CSF) |
| التهاب مزمن |
| الأمراض المستبدلة للنقي |
| فرط تحريض النقي |
| انحلال دم مزمن، نقص الصفيحات المناعي |
| الشفاء من تثبيط النقي |
| بعد استئصال الطحال |

G-CSF= العامل المحرض لتكوين مستعمرات المحببات

| الجدول 49–2. التشخيص التفريقي لنقص العدلات |
|---|
| **نقص إنتاج العدلات** |
| خلقية/بنيوية |
| نقص العدلات البنيوية |
| نقص العدلات المزمن الحميد |
| متلازمة كوستمان |
| نقص العدلات الدوري الحميد |
| حالات ما بعد خمجية |
| العوز الغذائي (B12، الفولات) |
| التحريض الدوائي |
| قصور النقي البدئي |
| فقر الدم اللاتنسجي |
| عسر تصنع النقي |
| ابيضاض حاد |
| زيادة التخريب المحيطي |
| الأخماج الشديدة |
| التخريب المناعي |
| متعلق بالأدوية |
| مرافق لأمراض الأوعية المغرائية |
| soimmune: (في الوليد) |
| فرط الطحالية/تشظي الطحال |

على أي حال، تترافق متلازمة كوستمان أيضاً مع ازدياد واضح في معدل حدوث وتطور الابيضاض الحاد. وقد أصبح هذا الاختلاط واضحاً عند المرضى الذين يقبوا فترة أطول. وقد وجد أن الابيضاض النقوي الحاد لدى هؤلاء المرضى يترافق مع طفرات مقطوعة الأطراف truncation في مستقبل G-CSF، وهذه الطفرات جسمية مكتسبة قد تساهم في إمراضية الابيضاض ولكنها لا تشارك في نقص العدلات الخلقي. لقد أكدت الدراسات الحديثة أن متلازمة كوستمان تترافق مع طفرات موروثة في مورثة ايلاستاز العدلة meutrophil clastase gene، على الرغم من الآلية التي تزيد من نقص العدلات مجهولة. لقد وجد أيضاً أن نقص العدلات الدوري، مرتبط بطفرات في مورثة إيلاستاز العدلة، ومن غير الواضح بشكل كامل كيف أن الطفرات المختلفة في نفس المورثة يستطيع أن يرفع إلى الضعف الأنماط الظاهرية المختلفة بشكل كامل.

قد تحصل قلة العدلات أثناء أو بشكل تالي للأخماج الفيروسية، الجرثومية، أو المتفطرات، قلة العدلات التالية للخمج الفيروسي شائعة عند الأطفال، وربما تعكس كلا الزيادة في استهلاك العدلات والتثبط الفيروسي لإنتاج العدلات عن النقي. قد تشاهد قلة العدلات كاختلاط للخمج الساحق، حيث يترافق مع إنذار سيئ.

قد يعكس نقص العدلات المحرض بالأدوية إما تثبط نقوي معتمد على الجرعة أو استجابة مناعية تأقية. الأول هو أكثر الاختلاطات شيوعاً لأدوية العلاج الكيماوي، وشائع أيضاً في أدوية الصادات مثل التري ميتوبريم - سولفاميتوكسازول، يسبب الكلورام فنيكول تثبيط نقوي معتمد على الجرعة، على الرغم من أن اختلاطه المنذر بالسوء أكثر هو التفاعل التأقي النادر الذي يزيد من لا تنسج النقي. فقد المحببات المتواسط بالمناعة هو اختلاط نادر وممكن أن يحصل غالباً بأي دواء. معظم حالات قلة العدلات المحرضة بالأدوية تستجيب لسرعة لوقف العامل المسبب، والشفاء أسرع بإعطاء G-CSF.

قد يشاهد قلة العدلات المناعي الذاتي في الأدواء المناعية الذاتية الجهازية أو كمظهر لداء التكاثري اللمفاوي، قلة العدلات مرافق شائع للذأب الجهازي، على الرغم من كونه عادة غير شديدة من الناحية السريرية، فهو مؤشر لفعالية المرض. يشاهد قلة العدلات في التهاب المفاصل الرثياني بالترافق مع الضخامة الطحالية (متلازمة فلتي).

## التقييم المخبري لقلة العدلات

إذا لم يكن تشخيص نقص العدلات الدوري أو الحميد واضحاً فإن التقييم عندئذ يجب أن يتضمن إيقاف كل الأدوية المتهمة وإجراء دراسات مصلية لنفي الأمراض الوعائية المغرائية. وعلى عكس فرط العدلات فإن فحص النقي يستطب باكراً في التقييم وهو غالباً مشخص. يعكس نقص العدلات غالباً وجود اضطراب دموي بدئي وفحص النقي يمكننا من تشخيص متلازمات قصور النقي، الابيضاض، وعسر تصنع النقي. عند غياب قصور نقي العظم فإن الأسباب الأخرى قد تعطي صورة مميزة أثناء فحص النقي. ويعطي نقص العدلات المحرض بالأدوية صورة مشخصة تتمثل بتوقف نضج السلسلة النقوية. وما يحدث حقيقة هو تخريب مناعي للطلائع النقوية (التي تخلف ورائها الخلايا في المراحل الأبكر) أكثر منه تثبط مباشرة للطلائع النقوية، يجب إجراء دراسة خلوية مورثية لكل المرضى بهدف تشخيص عسرة تصنع النقي.

## تدبير قلة العدلات

تعتمد المقاربة العلاجية لمرضى نقص العدلات على درجة النقص في تعداد العدلات. إذا كان تعداد العدلات يتراوح بين 1000-1500/ميكروليتر لا يترافق مع أي خلل مهم في استجابة الثوي للأخماج الجرثومية ولا يحتاج إلى أي تداخل سوى تشخيص وعلاج العامل المسبب. ومن أجل تعداد يتراوح بين 500-1000/ميكروليتر يجب تنبيه المريض إلى الزيادة الخفيفة في خطورة إصابته بالخمج. على الرغم من أن حدوث اختلاطات خطيرة أمر نادر. المرضى الذين لديهم تعداد أقل من 500/ميكروليتر يكونون على خطر كبير للإصابة بالأخماج. مثل هؤلاء المرضى يجب أن يعلموا الطبيب المعنى بأول علامات الخمج و/أو الحرارة، وعندئذ يجب علاجهم بشكل هجومي بالصادات الوريدية بغض النظر عن إثبات مكان الخمج أو نوع العامل الخامج. المرضى الذين لديهم انخفاض واضح في تعداد العدلات قد لا يظهرون سوى القليل من علامات الخمج، لأن معظم الاستجابات الالتهابية في مكان الخمج تنتج عن العدلات نفسها. المرضى الذين لديهم نقص عدلات شديد متواسط بالمناعة. قد تفيدهم الستيروئيدات والأضداد الوريدية في رفع مستويات العدلات لديهم وتحسين الاختلاطات الخمجية. قد تساعد الـ G-CSF في زيادة تعداد البيض المحيطي وقد يساعد في شفاء الأخماج المرافقة لنقص العدلات المحرض بالأدوية، بما في ذلك العلاج الكيماوي. وقد ظهرت فعاليته أيضاً لدى بعض المرضى المصابين بنقص العدلات المناعي بالإضافة إلى عسرة تصنع النقي.

VIII 50 الفصل

# الاضطرابات التي تصيب اللمفاويات

الخلية الرئيسة في الجهاز المناعي هي الخلية اللمفاوية. تتواسط اللمفاويات الاستجابة المناعية التلاؤمية، معطية النوعية للجهاز المناعي من خلال الاستجابة لعوامل محرضة نوعية مقدمة مناعة طويلة الأمد تجاه عودة الخمج. تشتق اللمفاويات من الخلية الجذعية متعددة الكمون المتوضعة في نقي العظم والتي تعطي منشأ كل العناصر الخلوية للدم. هناك نمطين وظيفيين رئيسين للمفاويات. اللمفاويات البائية أو الخلايا B، واللمفاويات التائية أو الخلايا T، والتي تتميز عن بعضها بأماكن التطور، المستقبلات المستضدية، والوظيفية. أهم الاضطرابات التي تصيب اللمفاويات تتضمن: (1) التحول الخبيث الذي يصيب أصنافاً محددة من اللمفاويات والذي يؤدي إلى ظهور مجموعة من اللمفومات والابيضاضات. (2) العيوب الخلقية أو المكتسبة في تطور أو وظيفة اللمفاويات مع ما يؤدي إليه من متلازمات عوز مناعي. (3) الاستجابة الفيزيولوجية للخمج أو التحريض المستضدي والذي قد يؤدي إلى ضخامة عقد لمفاوية، فرط اللمفاويات أو نقص اللمفاويات.

## خلايا الجهاز المناعي

## تطور اللمفاويات، توضعها ووظيفتها

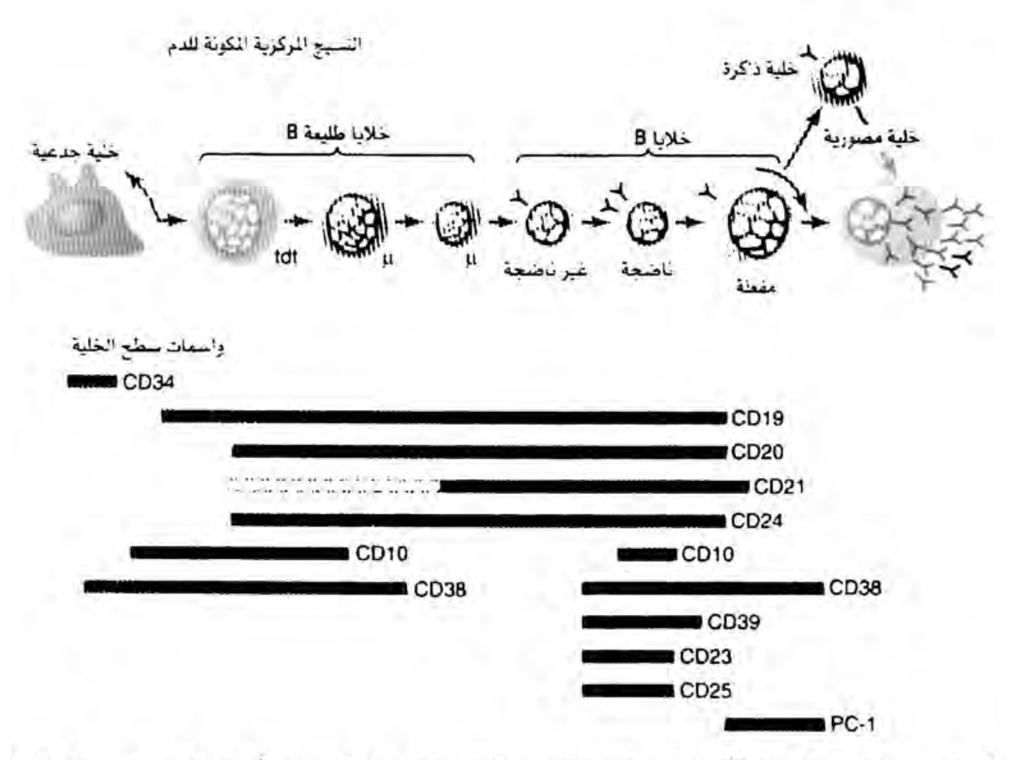
### الخلايا البائية B

تتميز الخلايا البائية بوجود غلوبولينات مناعية (أضداد) على سطحها. وظيفتها الأساسية هي إعداد الاستجابة المناعية الخلطية للمستضد وذلك بإنتاج أضداد نوعية للمستضدات. تتطور الخلايا البائية ضمن النقي بسلسلة من الخطوات المنسقة بشكل كبير وتتضمن إعادة ترتيب مورثات السلاسل الثقيلة والخفيفة وإظهار البروتينات السطحية الخلوية النوعية للخلايا البائية (شكل 50-1). تؤدي إعادة ترتيب المورثات الخاصة بالأضداد إلى نشوء أعداد ضخمة من الخلايا البائية بحيث يكون لكل خلية جزيء غلوبولين مناعي ذو نوعية مستضدية متميزة عن البقية. تهاجر الخلايا البائية الناضجة من النقي إلى الأنسجة اللمفاوية المتوزعة في أنحاء البدن حيث يمكن كشفها من خلال الأضداد الموجودة على سطحها والمستضدات النوعية للخلية البائية وتتضمن CD19، CD20، CD21. واستجابة لارتباط المستضد بالأضداد الموجودة على السطح لتتفعل الخلية البائية الناضجة وتتكاثر وتعاني من تمايز باتجاه المرحلة النهائية المتمثلة بالخلية المصورية والتي تفقد معظم الواسمات السطحية المتعلقة بالخلية البائية، وتنتج كميات كبيرة من الأضداد المنحلة. تحدث التنشؤات الورمية المتعلقة بالخلايا البائية في مراحل مختلفة من التطورات. لذلك تكون اللمفاويات البائية متنوعة بشكل كبير في شكلها، والواسمات السطحية الخاصة بالخلايا البائية، أو النمط الشكلي المناعي.

### الخلايا التائية T

تنجز الخلايا التائية العديد من الوظائف في إطار الاستجابة المناعية بما في ذلك ما يسمى الاستجابات المناعية الخلوية. تهاجر طلائع الخلايا التائية من النقي إلى التيموس، حيث تتمايز إلى نماذج مختلفة من الخلايا التائية الناضجة وتخضع لعملية اصطفاء لحذف الخلايا التائية المتفعلة ذاتياً والتي تستجيب لببتيدات الذات. تخضع طلائع الخلايا التائية في التيموس إلى عملية منسقة من التمايز تتضمن إعادة ترتيب، من ثم التعبير عن مورثات مستقبل الخلية التائية (TCR) واكتساب البروتينات الخلوية السطحية المميزة للخلايا التائية وتتضمن: CD3, CD4, CD8، وعندما تنضج الخلايا التائية في التيموس فإنها تفقد أحد البروتين CD4 أو CD8 وبذلك فإن الخلايا التائية الناضجة تتكون من مجموعتين رئيستين: خلايا +CD4 وَ+CD8 بعد نضج واصطفاء الخلايا التائية في التيموس تهاجر خلايا CD4 وCD8 من التيموس إلى العقد اللمفاوية، الطحال، والمواقع الأخرى في الجهاز المناعي المحيطي. تشكل الخلايا التائية الناضجة 80٪ تقريباً من لمفاويات الدم المحيطي، 40٪ من خلايا العقدة اللمفاوية، و25٪ من الخلايا اللمفاوية الطحالية.

تتوسط أصناف الخلايا التائية CD4 وَCD8 الناضجة وظائف مناعية بارزة. تقتل خلايا +CD8 الفيروسات الخامجة أو الخلايا الغريبة وتخمد الوظائف المناعية، لذلك تسمى الخلايا 8 (1) بالخلايا التائية السامة للخلايا. تفعل خلايا +CD4 خلايا الاستجابة المناعية الأخرى مثل الخلايا البائية والبالعات عبر إنتاج سيتوكينات وبالاتصال الخلوي المباشر. لذلك تعتبر خلايا CD4 خلايا تائية مساعدة. ومثل البائيات، تظهر التائيات جزئيات TCR مميزة تتعرف على مستضدات ببتيدية نوعية. وعلى عكس الخلايا البائية فإن الخلايا التائية تستجيب فقط للببتيدات التي تم تحضيرها داخل الخلايا وربطها مع بروتينات مقدمة للمستضد متخصصة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وتسمى الأخيرة بجزئيات معقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC). أكثر من ذلك، فإن الخلايا التائية CD8 وCD4 هي حاصرة لصف MHC في استجابتها لمعقدات MHC الببتيدية. تميز خلايا CD4 الأجزاء الببتيدية المستضدية فقط عندما يقدم بواسطة جزئيات الصف الأول لـ MHC، تنشأ المقعد الببتيدي المستضدي مع الصف الأول لـ MHC



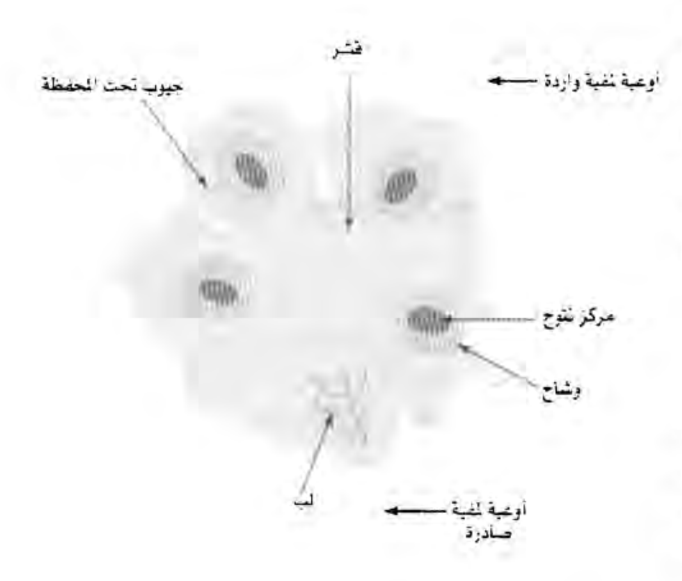

**الشكل 50ـ1.** نضج الخلايا اللمفاوية B. في الأعلى تظهر التغيرات في إنتاج الكريونيات المناعية والنضج. في الأسفل. ظهور وزوال واسمات السطح.

والصف الثاني لـ MHC من مصادر مختلفة. على العموم تقدم جزئيات الصف الأول المستضدات داخلية المنشأ أو الداخل خلوية التي تعامل في السيتوزول وتنقل إلى الشبكة البلاسمية الداخلية. بينما تقدم جزئيات الصف الثاني في العادة المستضدات المشتقة من مصادر خارج خلوية المأخوذة عبر الالتقام الخلوي وتعامل في الحويصلات داخل خلوية. يحرض ارتباط TCR بالببتيد النوعي لمعقد MHC تفعيل إشارات تقوم إلى التعبير عن نتاج المورثة التي تتوسط التحول الكبير في الوظائف المساعدة لخلايا +CD4أو الوظائف ذات التأثير السام للخلايا خلايا +CD8.

## الجهاز اللمفاوي

تتوضع اللمفاويات في النسيج اللمفاوي المحيطي الذي يمثل مكان التفاعل بين اللمفاويات والمستضد، ومكان تفعيل اللمفاويات. تتكون النسج اللمفية المحيطية من العقد اللمفية، الطحال، والنسيج اللمفاوي المخاطي. تتحرك اللمفاويات باستمرار ضمن هذه الأنسجة عبر الجهاز الوعائي أو اللمفاوي.

العقد اللمفية هي أنسجة لمفاوية عالية التنظيم. تمثل مواقع تقارب الصبيب اللمفي الذي يحمل معه المستضدات إلى العقد حيث يتم احتجازها. تتألف العقد اللمفية من قشر خارجي ولب داخلي (شكل 50-2). يتعضى القشر على شكل جريبات لمفاوية تتألف بشكل رئيسي من الخلايا البائية، بعض هذه الجريبات تحوي مناطق مركزية أو مراكز نتوجه حيث يتم تكاثر الخلايا البائية فيها لدى تفاعلها مع المستضد النوعي، يحاط المركز النتوج بمنطقة شاحبة Mantle zone. تتوزع الخلايا التائية في المناطق جانب القشرية التي تحيط بالجريبات. يحتجز الطحال المستضدات الآتية مع الدم بشكل أكبر من تلك الآتية مع اللمف، ويمثل مواقع إزالة الكريات الحمراء الهرمة.




**الشكل 50ـ2.** بنية العقد اللمفية الطبيعية. تحوي المنطقة القشرية الأجربة التي تتألف من المركز النتوج ومنطقة الوشاح. ويحوي اللب معقد أقنية تقود للأوعية اللمفية الصادرة.

تتوضع اللمفاويات في الطحال في مواقع توصف باللب الأبيض والذي يحيط بالشرينات التي تدخل هذا العضو. وكما في العقد اللمفية فإن الخلايا البائية والتائية موزعة على شكل صفائح لمفاوية حول الشرينات مكونة من الخلايا التائية وجريبات محيطية مكونة من الخلايا البائية تجمع النسج اللمفاوية المرافقة للمخاطيات (MAL Ts)

المستضدات من على السطوح الظهارية. وتضم هذه النسج النسيج اللمفاوي المرافق للمعي GALT (اللوزتين، الناميات، لويحات باير في المعي الدقيق، الزائدة الدودية) بالإضافة إلى تجمعات منتشرة من اللمفاويات في مخاطيات أخرى.

تجول اللمفاويات في الدم المحيطي حيث تشكل 20-40٪ من الكريات البيض في الدم المحيطي في الكهول (وتكون النسبة أعلى في الأطفال والولدان). 80-90٪ من اللمفاويات المحيطية هي خلايا تائية والبقية هي خلايا بائية بشكل أساسي. أغلبية اللمفاويات المحيطية هي لمفاويات ناضجة، مستريحة، وتكون صغيرة الحجم قليلة الهيولى، مع نويات غير واضحة من الناحية الشكلية. نسبة مئوية قليلة من اللمفاويات المحيطية تمثل الصنف الثالث من الخلايا اللمفاوية والذي يشار له بالخلايا القاتلة بطبيعتها (NK). لا تملك هذه الخلايا الجزيئات السطحية المميزة للخلايا التائية أو البائية. ولا تعاني مورثات TCR أو مورثات الغلوبولينات المناعية فيها من إعادة الترتيب من الناحية الشكلية هي خلايا كبيرة، ذات هيولى غزيرة مع حبيبات ولوعة بالآزور وكذلك كثيراً ما تسمى بالخلايا الحبيبية الكبيرة. وهي تشكل من الناحية الوظيفية جزءاً من المناعة المتأصلة، حيث يستجيب لحيز واسع من العوامل المرضة دون الحاجة إلى تعرض مسبق للمستضد.

## التنشؤات لمفاوية الأصل

يقود التحول اللمفاوي الخبيث للخلايا اللمفاوية إلى مجموعة التنشؤات ذات المنشأ اللمفاوي، متضمنة أوراماً تنشأ على حساب الخلايا التائية أو البائية، وأخرى تمثل مراحل مختلفة من تطور اللمفاويات. تصيب الخباثات اللمفاوية عادة الأنسجة اللمفاوية، إلا أنها قد تظهر أو تنتشر في أي مكان. المجموعات السريرية الرئيسة للخباثات اللمفاوية تتضمن لمفوما لاهودجكن (NHLS)، داء هودجكن (HD)، الابيضاضات اللمفاوية، وحثل المصوريات.

المظهر السريري الأكثر شيوعاً للخباثات اللمفاوية لدى الكهول هو تضخم غير مؤلم في العقد اللمفاوية أو اعتلال (ضخامة) العقد اللمفاوية. (Lymphoadenopathy). هناك الكثير من الأسباب المؤدية لاعتلال العقد اللمفية غير الخباثات الدموية (جدول 50-1) ولهذا فإن من المهم أخذ قصة شاملة مع إجراء فحص فيزيائي حذر قبل إجراء خزعة للعقدة اللمفاوية. يمكن أن ينظم تحري اعتلال العقد اللمفاوية حسب مكان العقد المتضخمة (ضخامة موضعية أو معممة)، وحسب ترافقة مع أعراض سريرية. ينتج اعتلال العقد الرقبية غالباً عن أخماج الطرق التنفسية العلوية، وتتضمن متلازمات داء وحيدات النوى الخمجي وغيرها من المتلازمات الفيروسية بالإضافة إلى التهاب البلعوم الجرثومي. وقد ينجم اعتلال العقد الابطية، المغبنية، أو الفخذية وحيد الجانب عن أخماج جلدية تصيب الأطراف، بما في ذلك حمى خرمشة القطة. قد ينتج اعتلال العقد اللمفاوية المعمم عن أخماج جهازية مثل الـ HIV أو CMV، تفاعلات دوائية، أمراض مناعية ذاتية، أحد متلازمات اعتلال العقد اللمفاوية المعمم، أو اللمفوما. وإذا لم يتم إيجاد سبب واضح لاعتلال العقد اللمفاوية المستمر، فمن الواجب إجراء تقييم حذر مع أخذ خزعة استئصالية للعقد اللمفاوية.

**الجدول 50-1. الأسباب الشائعة لاعتلال العقد اللمفاوية**

**الأمراض الخمجية**

*فيروسية*: داء وحيدات النوى الإنتاني (CMV, EBV، HIV)، الحصبة الألمانية، الحلأ البسيط، التهاب الكبد الفيروسي)

*جرثومية*: أخماج موضعة مع ضخامة عقد منطقية (عقديات، عنقوديات)، حمى خرمشة القطة، الحمى المالطية (البروسيلوز)، التولاريميا، داء الليستريا، الطاعون الدبلي، القريح اللين (مستدميات دوكري).

*فطرية*: النوسجات، الفطار الكرواني.

*الكلاميديا*: الحبيبوم اللمفي الزهري، التراخوما.

*المتفطرات*: التدرن، الجذام، الخنزرة.

*طفيليات*: التوكسوبلاسموز، أدواء المثقبيات.

*لولبيات*: داء لايم، الإفرنجي، أدوات البريميات.

**الأمراض المناعية**

التهاب المفاصل الرثياني

الذأب الحمامي الجهازي

التهاب الجلد والعضلات

داء المصل

داء النسيج الضام المختلط

متلازمة جوغرن

تفاعلات دوائية (الفينوتئين، الهيدرالازين، الألوبيرينول).

**الأمراض الخبيثة**

اللمفومات

الأورام الانتقالية الصلبة إلى العقد اللمفية: الميلانوما، سرطانات الرئة، والثدي، الرأس والعنق، السبيل الهضمي، غرن كابوزي، أورام بدئية غير معروفة، سرطان الكلية والبروستات

**تكاثر لمفاويات لانموذجية**

فرط التنسج الجريبي في العقد اللمفاوية

اعتلال العقد اللمفاوية بالأرومات المناعية الوعائية

داء Castleman

**أمراض أخرى وأمراض مجهولة السبب**

التهاب العقد اللمفية مع التهاب الجلد

الفرناوية

الداء النشواني

متلازمة العقد اللمفاوية الجلدية المخاطية

حبيبومات خلية لانغرهانس (الحبيبومات الإيوزينية) متعددة البؤر.

أمراض خزن الشحوم: داء غوشر، نيمان بك.

ضخامة العقد فوق الترقوة تقترح بشكل كبير وجود خباثة ويجب أخذ عينة منها دائماً.

يحتاج التشخيص الدقيق للمفوما إلى خزعة استئصالية من العقد اللمفاوية أو خزعة واسعة من النسيج اللمفاوي المصاب. الرشافة بالإبرة FNA أو الخزعة بالإبرة FNB نادراً ما تكون كافية لتشخيص اللمفومات الخبيثة. يتضمن تحليل العينات التشريحية المرضية فحص نسيجي روتيني وتنميط شكلي مناعي. يسمح التنميط الشكلي المناعي بتحديد منشأ الخلية (بائية، تائية، NK، أو خلية غير لمفاوية)، وبتحديد نموذج المستضدات الخلوية السطحية. وفي حالة NHLs

بالخلايا البائية يسمح بتحديد فيما إذا كانت الحدثية وحيدة النسيلة (أي تشؤية) وذلك بتحديد كون الأضداد السطحية مقتصرة على سلاسل كابا أو سلاسل لمبدا فقط. وقد أصبح التنميط الشكلي المناعي ركناً أساسياً في تشخيص وتصنيف اللمفومات ويمكن إنجازه بالمقايسة الخلوية الطيفية أو بواسطة الدراسات الكيميائية النسيجية المناعية على عينات نسيجية. نحتاج في بعض الحالات إلى التحليل الخلوي المورثي أو الدراسات الجزيئية لمورثات الـ TCR أو الغلوبولينات المناعية لتحديد الصنف التشريحي المرضي للمفوما أو لإثبات أن الحديثة التكاثرية وحيدة النسيلة (خبيثة) إذا لم تكن خزعة العقد اللمفاوية مشخصة واستمرت الضخامة العقدية وَجَبَ تكرار الخزعة.

## لمفومات لاهودجكن NHLS

تشكل NHLs مجموعات متغايرة من الخباثات اللمفاوية تختلف من حيث المظهر النسيجي، المنشأ الخلوي، النمط الشكلي المناعي، علم الحياة الجزيئي، المظاهر السريرية، الإنذار والاستجابة للعلاج. ومع أخذ هذه التغايرية بعين الاعتبار فقد عمدت الأنظمة التصنيفية إلى تحديد الأصناف التشريحية المرضية النوعية والتي ترتبط بمظاهر سريرية مميزة. وقد أطلقت هذه الأنظمة بشكل ثابت عبر الخمسين سنة الماضية العلاقة بين علم أمراض الأنسجة والسلوك الحيوي المنبثق. الأكثر حداثة، أكثر التصانيف استعمالاً في أمريكا الشمالية هو تصنيف صيغة العمل WF. تصنف WF الـ NHLs اعتماداً على بنية العقد (وجود جريبات أو ارتشاح منتشر) وعلى شكل اللمفاويات الخبيثة (صغيرة الخلايا أو كبيرة الخلايا، مع نواة مشقوقة أو غير مشقوقة)، كما أنها تصنف الأصناف التشريحية المرضية إلى منخفض، متوسطة، أو عالية الدرجة اعتماداً على تطور المرض وسلوكه السريري. وبشكل عام فإن الأنماط النسيجية المنخفضة الدرجة تترافق بمسير غير مؤلم ومدى حياة طويلة نسبياً ولكنها لا تشفى بالعلاج، بينما تكون الأنماط النسيجية المتوسطة وعالية الدرجة عدوانية بيولوجياً (تاريخ طبيعي قصير وإن تركت دون علاج) ولكنها قابلة للشفاء وبشكل كبير بالعلاجات الحديثة. ومع الاستخدام الواسع للتنميط الجزيئي والتنميط الشكلي المناعي للمفومات أصبح من الظاهر أن تصنيف WF غير كافٍ لتحديد الموجودات التشريحية المرضية والسريرية النوعية. لا يقتصر تصنيف REAL الأحداث على الملامح النسيجية وإنما يشمل التصنيف الشكلي المناعي والخلوي المورثي، بالإضافة إلى العوامل الوبائية والآليات الإمراضية. وبذلك فإن تصنيف REAL يحدد العديد من أصناف الـ NHL التي لا يمكن تحديدها بسهولة عن طريق WF. تتضمن هذه الأصناف لمفوما الخلايا الوشاحية Mantle cell، لمفوما الـ MALT ولمفوما الخلايا البائية المشبهة بالوحيدات وكلاهما يشتقان من الخلايا الموجودة في المنطقة الهامشية للعقد اللمفاوية ولمفومات تائية متنوعة تتضمن اللمفوما/الابيضاض المرافق للفيروس الضموري اللمفاوي التائي البشري (HTLV1)، اللمفومات الجلدية بالخلايا التائية (الفطار الكرواني، متلازمة سيزاري) واللمفومات التائية المحيطية العدوانية بيولوجياً. جُدد تصنيف REAL عام 2001 عبر منظمة الصحة العالمية (WHO)، وحل تصنيف REAL/WHO محل جميع التصانيف السابقة (الجدول 50-2). أشيع الـ NHLs في الولايات المتحدة هي اللمفوما الجريبية، اللمفوما صغيرة الخلايا اللمفاوية/ الابيضاض (تسمى أيضاً

**الجدول 50ـ2. تصنيف REAL/WHO للتنشؤات اللمفاوية**

**تنشؤات الخلايا البائية**
**تنشؤات طلائع الخلايا البائية**
**الابيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية/ اللمفوما**
**(الابيضاض اللمفاوي الحاد بالأرومات اللمفاوية)**
**تنشؤات الخلايا البائية الناضجة (المحيطية)**
**الابيضاض اللمفاوي المزمن بالخلايا البائية/اللمفوما صغيرة اللمفاويات**
**الابيضاض بسليفة لمفاويات الخلايا البائية**
**اللمفوما اللمفاوية المصورية**
**لمفوما الخلايا البائية بالمنطقة الهامشية الطحالية (± لمفاويات زغابية)**
**ابيضاض الخلايا المشعرة**
**الورم النقيوم بالخلايا المصورية/ورم الخلايا المصورية**
**لمفوما الخلايا البائية بالمنطقة الهامشية خارج العقد اللمفاوية المرافق للمخاطيات (MALT)**
**لمفوما الخلايا البائية بالمنطقة الهامشية العقد ذات نمط MALT**
**اللمفوما الجريبية**
**لمفوما الخلايا الوشاحية**
**لمفومات الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة**
**لمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنصفية**
**لمفوما الانصباب البدئية primary effusion**
**لمفوما بوركيت/ابيضاض بخلايا بوركت**
**تنشؤات الخلايا التائية والقاتلة بطبيعتها**
**تنشؤات بطلائع الخلايا التائية**
**لمفوما بطلائع الأرومات اللمفاوية التائية/الابيضاض**
**(الابيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية التائية الحاد)**
**تنشؤات الخلايا التائية الناضجة (المحيطية)**
**ابيضاض بسليفات اللمفاويات التائية**
**الابيضاض بالخلايا NK العدواني**
**اللمفوما بالخلايا التائية لدى الكهول/الابيضاض (HTLV1+)**
**لمفوما خلايا NK خارج العقد/لمفوما تائية الخلايا، النمط الأنفي**
**لمفوما تائية الخلايا ذات نمط الاعتلال المعوي**
**لمفوما تائية الخلايا غاما ـ دلتا الكبدية الطحالية**
**لمفوما تائية الخلايا مثل التهاب السبلة الشحمية تحت الجلد**
**الفطار الفطراني/متلازمة سيزاري**
**اللمفوما بالخلايا الكبيرة الكشمية، خلايا T/null، نمط جلدي بدئي**
**لمفوما الخلايا التائية المحيطية، بدون تميز مختلف**
**لمفوما تائية الخلايا الوعائية بالأرومات المناعية**
**اللمفوما بالخلايا الكبيرة الكشمية، خلايا T/null، النمط الجهازي البدئي.**

**ملاحظة:** قد أشير فقط إلى المعايير الكبرى
**HTLV1+**= فيروس الابيضاض تائي الخلايا البشري.
**MALT**= المخاطية المرافقة للنسيج اللمفاوي. **NK**= القاتلة بطبيعتها تنشؤات الخلايا B و**NK/T** مجموعة تتظاهر بموجودات سريرية كبيرة (انتشار مسيطر/ابيضاضي، خارج عقد بدني، عقدي مسيطر)

الابيضاض اللمفاوي المزمن [CLL])، لمفوما الخلايا الوشاحية واللمفومات بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة.

إن سبب معظم أنماط NHLs غير معروف وفي أغلبية المرضى لا يوجد اضطراب مورثي أو عامل بيئي/وبائي يمكن تحديده. وتحمل العديد من أصناف الـ NHL تبدلات مواقع صبغية مميزة وتتضمن عادة موقع غلوبولين مناعي (أو موقع TCR في حالة اللمفومات التائية) ومورثة ورمية أو مورثة منظمة للنمو. وسبب إعادة الترتيب الصبغية الزائفة هذه غير معروف. ويكون المرضى الذين لديهم متلازمات عوز مناعية خلقية أو اضطرابات مناعية ذاتية على درجة أكبر من الخطورة للإصابة بالـ NHL. وتم إثبات تورط الأخماج الفيروسية في الأنماط الأقل شيوعاً في الـ NHL. يرتبط فيروس EBV سببياً بالعديد من اللمفومات العدوانية بما في ذلك اللمفومات العدوانية المنتشرة المرافقة لـ AIDS، الاضطرابات اللمفاوية التكاثرية التي تحدث في المرضى المثبطين مناعياً بعد زرع الأعضاء. ونمط لمفوما بوركيت المتوطن في أفريقيا. يترافق الـ HTLV1 مع الإبيضاض/اللمفومات التائية العدوانية والمتوطنة في مناطق اليابان وحوض الكاريبي. كما تبين تورط الحمى العقبولية لغرن كابوزي في نوع من الأشكال العدوانية المنتشرة من NHL التي تحدث في الأجواف المصلية تكاد لا تصيب سوى المخموجين بالـ HIV. ويعد الخمج باللولبية البوابية ذو علاقة سببية مع لمفوما الـ MALT المعدية وإبادة هذه العصيات بالصادات يترافق غالباً مع تراجع اللمفوما.

## الأعراض السريرية، التقييم، التصنيف المرحلي

كما وصف في مقطع سابق فإن أغلبية المرضى المصابين بالـ NHL يأتون بضخامة عقد لمفاوية غير مؤلمة تصيب واحداً أو أكثر من المواقع العقدية المحيطية. إلا أن NHL تستطيع أن تصيب مواقع خارج عقدية. وبذلك فإن المرضى قد يراجعون بأعراض متنوعة تعكس موقع الإصابة باللمفوما. أشيع الأماكن خارج العقدية إصابة هو السبيل الهضمي، نقي العظم، الكبد، حلقة فالداير. إلا أن الـ NHL قد تصيب أي مكان من الناحية العملية. وبشكل عام فإن الأصناف العدوانية (المنتشرة ذات الخلايا الكبيرة، بوركت، الأرومة اللمفاوية، من NHL تكون أكثر قابلية لإصابة المواقع خارج العقدية من اللمفومات المخاتلة. إصابة الجملة العصبية المركزية، بما في ذلك الانتشار إلى الأم الحنون. نادراً ما يحدث في اللمفومات المخاتلة إلا أنها تحدث في العديد من الأنماط العدوانية. أكثر أنماط NHLs عدوانية (بوركت الأرومية اللمفاوية) تملك ميلاً خاصاً للانتشار إلى الأم الحنون. الأعراض العامة مثل الحمى ونقص الوزن والتعرق الليلي تحدث في 20٪ من مرضى الـ NHL في الوقت الذي يراجعون فيه الطبيب وهذه الأعراض تكون أكثر شيوعاً لدى المصابين بأصناف عدوانية من الـ NHL.

يحتاج تشخيص الـ NHL إلى خزعة كافية من النسيج العقدي المصاب أو الموقع خارج العقدي. المرضى الذين لديهم إصابة نقوية وإصابة دموية محيطية، مثل اللمفوما صغيرة اللمفاويات/CLL، يمكن عادة وضع التشخيص لديهم من خلال التنميط الشكلي المناعي للمفاويات الدم المحيطي بواسطة المقايسة الخلوية الطيفية. حالما يوضع التشخيص يجب البدء بتقييم مرحلي شامل (جدول 50-3). يحدد التصنيف المرحلي امتداد الإصابة، ويعطي معلومات إنذارية، وقد يؤثر في الخيار العلاجي. يستخدم تصنيف Ann Arbor المعدل للتقييم المرحلي لكل من مرضى هودجكن ولاهودجكن (جدول 50-4). يتضمن التقييم المرحلي التقليدي أخذ القصة المرضية للتأكد من وجود الأعراض العامة المشيرة للمفوما (حمى، تعرق ليلي، أو نقص وزن وتسمى الأعراض B)، وإجراء فحص فيزيائي كامل والتأكد من حجم وتوزع العقد المتضخمة. إجراء دراسات دموية، بما في ذلك عيار LDH، مع إجراء طبقي محوري للصدر، البطن، الحوض، مع رشافة وخزعة من النقي. قد يكون التصوير الومضاني بالغاليوم PET مفيداً في تقييم الاستجابة العلاجية للمفومات الولوعة بالغاليوم (عادة الأصناف العدوانية مثل/ اللمفوما الكبيرة المنتشرة، لمفوما الأرومات اللمفاوية، ولمفومابوركت)، ويستخدم كثيراً للتصنيف المرحلي في NHLs العدوانية.

**الجدول 50-4. التقييم المرحلي للمفومات**

**الإجراءات الواجبة للتقييم**

**أخذ خزعة من الآفة وفحصها من قبل طبيب دمويات خبير.**

**أخذ القصة المرضية مع الانتباه لوجود أو غياب الأعراض B**

**الفحص الفيزيائي مع الانتباه للمناطق الحاملة للعقد (بما في ذلك حلقة فالداير) بالإضافة إلى تحري حجم الكبد والطحال.**

**إجراء تقييم تقليدي يتضمن:**

- **تعداد دموي شامل**
- **عيار LDH وβ2 ميكروغلوبولين**
- **تقييم الوظيفة الكلوية**
- **اختبارات وظائف الكبد**
- **عيار الكالسيوم، حمض البول**

**إجراء دراسات شعاعية تتضمن:**

- **صورة صدر (جانبية وخلفية أمامية)**
- **طبقي محوري للصدر والبطن والحوض**
- **ومضان بالغاليوم (في داء هودجكن واللمفومات متوسطة وعالية الدرجة)**

**رشافات وخزعات نقي ثنائية الجانب**

**الإجراءات التي نحتاجها في ظروف خاصة**

**صورة صدى للبطن أو تصوير ظليل للجهاز الهضمي للتزود بصورة طبقي محوري أو لتحري الأماكن التي تحدث فيها أعراض غير مفسرة ومضان للعظم عند وجود أعراض عظمية**

**صورة بسيطة للعظم في الأماكن الأعراضية أو الأماكن التي يكون فيها الومضان غير طبيعي**

**طبقي محوري أو مرنان للدماغ أو النخاع الشوكي عند وجود أعراض وعلامات عصبية**

**رحلان كهربائي لبروتينات البول والمصل**

**الجدول 50ـ4. التصنيف المرحلي للمفومات**

| المرحلة | الوصف |
|---|---|
| المرحلة I | إصابة منطقة عقدية أو عضو لمفاوي وحيد (1)، موقع خارج عقدي وحيد (IE) |
| المرحلة II | إصابة موقعين عقديين أو أكثر على نفس الجانب من الحجاب الحاجز (II) أو إصابة موضعية في موقع خارج لمفاوي مجاور أو منطقة عقدية مجاورة (II E) |
| المرحلة III | إصابة مناطق عقدية لمفية على جانبي الحجاب (III) والتي قد تترافق بإصابة محددة لموقع خارج لمفاوي (III E) أو تترافق مع إصابة الطحال (III S) أو كلاهما (III S E) |
| III1 | مع أو بدون إصابة العقد الطحالية، السرية، الزلاقية أو البابية |
| III2 | مع إصابة العقد المساريقية، الحرقفية، وجانب الأبهرية |
| المرحلة IV | إصابة منتشرة في واحد أو أكثر من الأعضاء خارج اللمفاوية مع أو بدون إصابة عقدية |

ويجب أن يلاحظ وجود أو غياب الأعراض المرافقة. A= لا عرضي، B= حمى، تعرق، نقص وزن >10٪ من كتة الجسم.

يجرى البزل القطني مع الدراسة الخلوية فقط لدى المرضى ذوي الخطورة لإصابة الأم الحنون. وتتضمن هذه الفئة كل مرضى لمفوما بوركت ولمفوما الأرومات اللمفاوية وكذلك المرضى المصابين باللمفومات كبيرة الخلايا المنتشرة مع إصابة النقي، الخصيتين، أو المكونات ذات الصلة الوثيقة مع الجهاز العصبي المركزي (الجيوب الأنفية على سبيل المثال). ويمكن إجراء العديد من الفحوص المتممة في حالات خاصة. مثلاً تحري الـ HTLV1 أو HIV في لمفومات/ابيضاضات الخلايا التائية وعندتوقع وجود لمفومات مرتبطة بالإيدز، على التوالي. ولابد من إجراء فحوص هضمية أو تنظير لكل مريض يشكو من أعراض هضمية أو في المرضى الذين لديهم خطورة لإصابة السبيل الهضمي (اللمفوما التي تصيب حلقة فالداير). ويجب إجراء رحلان كهربائي لبروتين المصل مع تحديد وجود الـ B2. ميكروغلوبولين والمعايرة الكمية للغلوبولينات المناعية عند الشك بوجود حثل مصوريات. ولا يجرى فتح البطن بهدف التصنيف المرحلي إطلاقاً، حيث أنه من النادر أن يؤثر على الخيار العلاجي.

ثم تحديد العديد من المشعرات الإنذارية لـ NHL. وبشكل عام فإن المشعرات التي تدل على معدل بقيا متدني في أغلب أنماط الـ NHL هي: مرحلة متقدمة عند المراجعة الطبية (مرحلة III أو IV)، إصابة مواقع متعددة خارج العقد اللمفاوية، ارتفاع مستويات الـ LDH، وجود الأعراض 'B'، والحالة العامة السيئة.

## تطور المرض، الإنذار، المعالجة

**NHLs منخفضة الدرجة.** من الأشكال المخاتلة أو منخفضة الدرجة الشائعة اللمفومات الجريبية (ذات الخلايا الصغيرة المشقوقة والنموذج المختلط) واللمفوما صغيرة اللمفاويات (الأخيرة مطابقة لـ CLL وهي مناقشة لاحقاً). وتشكل حوالي 30٪ و5٪ من كل NHLs على التوالي. اللمفوما الجريبية منخفضة الدرجة هي تنشؤ على حساب نسيلة من الخلايا البائية الناضجة مع نمط شكلي مناعي إيجابي تجاه الغلوبولينات المناعية السطحية (وتكون مقتصرة على إحدى سلسلتي كابا أو لمبدا). وتجاه واسمات الخلية البائية الناضجة (CD21، CD20، CD19) وسلبية بوجود تبادل مواضع (18-14) t مما يؤدي لتجاور السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي مع المورثة المضادة للموت المبرمج BCL2، وبالتالي يعبر BCL2 بشكل مطرد. وعلى الرغم من أن اللمفوما الجريبية مخاتلة وذات تطور بطيء (مدة تقارب 10 سنوات) فإن الأغلبية العظمى من المرضى (80-90٪) يأتون بمرحلة متقدمة للمرض (مرحلة III أو IV). وغالباً مع إصابة النقي وتكون غير قابلة للشفاء بالأساليب العلاجية التقليدية. وبالنهاية فإن معظم مرضى NHL الجريبية يحدث لديهم تحول للمرض تجاه لمفوما أكثر عدوانية تتميز من الناحية التشريحية المرضية بارتشاح منتشر لخلايا كبيرة الحجم ومن الناحية السريرية بعقد أو كتل متضخمة بسرعة. ارتفاع مستويات الـ LDH، وظهور الأعراض المرتبطة بالمرض.

تتحدد المقاربة المناسبة للمفوما الجريبية بالمرحلة التي وصل إليها المرض. بالنسبة لأولئك المرضى القليلين الذين لديهم مرحلة باكرة (I، II) فإن المعالجة المناسبة هي المعالجة الشعاعية باستعمال تشعيع الأنسجة اللمفية الكلي أو تحت الكلي. فإن أكثر من نصف المرضى الذين لديهم مرحلة باكرة يحققون هجوعاً طويل الأمد ويبدو أنهم يشفون من مرضهم. بالنسبة للمرضى الذين لديهم مرحلة متقدمة تكون المقاربة أكثر إثارة للجدل. فعلى الرغم من أن لمفوما لاهودجكن ذات المرحلة المتقدمة تستجيب للعديد من الأنماط العلاجية. فإن عدم القابلية للشفاء والتطور طويل الأمد للمرض قد قاد إلى تأجيل العلاج حتى الوقت الذي يطور فيه المرضى الأعراض الخاصة بالمرض، ويشار إلى هذه الاستراتيجية (بالانتظار والمراقبة). وتتضمن الاستطبابات التي تستدعي العلاج وجود مشاكل تجميلية أو ميكانيكية ناجمة عن العقد اللمفية المتضخمة، ظهور أعراض عامة، ووجود دليل على إصابة النقي. المعالجة المناسبة للمرحلة المتقدمة من المرضى عند الحاجة هي المعالجة الكيماوية الجهازية، حيث تستجيب اللمفومات الجريبية للعديد من البرامج المستخدمة لدواء وحيد أو أدوية متعددة. استخدام عامل مؤلكل وحيد (سيكلوفوسفاميد أو كلورامبوسيل). أو أدوية متعددة تتضمن عاملاً مؤلكاً (مثل CVP: سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، البريدنيزون) أو المعتمد على (Fludorabine)، (Fludorbine مع الميتوتريكسات، Fludorabine والسيكلوفوسفاميد) كلها تصبح كمعالجات بدئية فعالة لهذا المرض. معظم المرضى يستجيبون للعلاج الكيماوي وعلى الأقل فإن ثلثهم يحقق هجوعاً سريرياً كاملاً قد يستمر من 1-3 سنوات. ويجب إيقاف العلاج عند الحصول على الاستجابة العظمى لإنقاص السمية التراكمية. وحالما ينكس المرض فإنه يمكن تحقيق فترات هجوع أخرى ولكنه عادة تكون أصغر من الهجوع الأول الخيارات العلاجية عند نكس المرضى تتضمن

إعادة العلاج الكيماوي، وذلك غالباً بدواء أو مشاركة دوائية مختلفة عن تلك المستعملة في المعالجة البدئية. وبدلاً من ذلك يمكن أن يعالج النكس باستخدام الـ Rituximab وهي أضداد بشرية وحيدة النسيلة تجاه المستضد CD20 والـ Rituximab عامل غير سام، فعال جداً للاستعمال لدى مرضى اللمفوما الجريبية الناكسة. حيث يحرض استجابات غالباً ما تكون مديدة في الأغلبية العظمى من المرضى (أكثر من نصف المرضى). وغالباً يستجيب المرضى الذي استجابوا لـ rituximab بنجاح في حال حدوث نكس تالي. وبمقاربة تجربة استعمال خطة علاجية ثنائية أو ثلاثية. لوحظ أنه يحدث للمرضى بالفعل هدآت التجربة تفوق المدة المهدآة التي أحدثها الـ rituximab لوحده. إن استعمال الضد anti- CD20 ذو العفالية الإشعاعية الموسوم بـ ibriumomab tiuxctan yttrium، يستعمل الآن أيضاً لمرضى اللمفوما الجريبية المستعصية أو الناكسة (وكذلك اللمفوما المتحولة) وقد ترافق مع معدل استجابة عالي.

المرضى الذين يوجد لديهم دليل سريري أو تشريحي مرضي على التحول باتجاه لمفوما عالية الدرجة، نعالجهم باستخدام البرامج العلاجية الخاصة بالأنماط النسيجية المنتشرة عالية الدرجة (انظر لاحقاً). وإن دور العلاج الكيماوي بجرعات عالية مع زرع نقي موافق أو مغاير لا يزال غامضاً ويجب اعتباره كمعالجة تجريبية للمفوما الجرابية طول البقيا لدى المرضى الخاضعين لزرع النقي المغاير بعد الزرع تقترح أن بعض المرضى قد شفيوا بطريقة التطبيق هذه. على أي حال، فإن الإمراضيات المرافقة لزرع النقي المغاير منعت من استعماله الواسع للمفوما المخاتلة indolent المستعصية.

بالإضافة إلى NHLs الجريبية، فإن الـ MALT لمفوما وقريبتها الممثلة بلمفومات المنطقة الهامشية تعتبر أيضاً أصنافاً مخاتلة منخفضة الدرجة. ومما يعطيها إنذاراً ممتازاً، الطبيعة الموضعية للمرض، التطور الطويل والبطيء للمرض. وعادة ما تعالج بشكل محافظ باستخدام طرق علاجية موضعية (جراحة أو تشعيع) مما يسمح بتجنب العلاج الكيماوي الجهازي. ومن الجدير ذكره بأن الـ MALT لمفوما المعدية تترافق بشكل كبير مع الخمج بالملوية البوابية، ويمكن تحقيق الهجوع غالباً بإبادة هذا الخمج. وبذلك فإن المعالجة بالصادات تشكل الخط العلاجي الأول للمراحل الباكرة من الـ MALT لمفوما المعدية.

**NHLs الدوانية المنتشرة.** وتتميز NHLs العدوانية بطمس معالم العقد اللمفاوية مع ارتشاح منتشر للمفاويات كبيرة وتتضمن هذه: لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (تشكل حوالي ثلث NHLs). لمفوما الخلية الكبيرة الكشمية، واللمفوما تائية الخلايا المحيطية. إن غالبية لمفومات الخلية الكبيرة العدوانية المنتشرة هي بائية الأصل (اللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة). الآفات العدوانية المنتشرة تائية الخلايا، أو اللمفومات تائية الخلايا المحيطية، لها تدبير مشابه ولكن قد تحمل إنذار أسوأ بالمقارنة مع نظيراتها بآلية الخلايا. تصنف لمفوما بوركت واللمفوما بالأرومات اللمفاوية ضمن اللمفومات الأكثر عدوانية، وقد نوقشت بشكل مستقل لاحقاً (أنظر لمفوما NHLs عالية الدرجة).

تؤدي الـ NHLs العدوانية المنتشرة إلى الموت خلال مدة أقل من 1-2 سنة إذا لم تعالج بالمقارنة مع اللمفوما الجريبية فإن نسبة أعلى من المرضى يأتون بمرحلة أكبر للمرض (30-50٪) أو بإصابة موقع خارج عقدي (50٪). وإن نتائج العلاج وقابلية الشفاء ترتبط مباشرة بالعدد الكلي للعوامل التي تؤثر سلباً على الإنذار وهي عمر أكثر من 60 سنة، مرحلة متقدمة (IV، III)، ارتفاع مستويات LDH، الحالة العامة السيئة، وإصابة موقعين أو أكثر خارج العقد. وتقدر قابلية الشفاء طويلة الأمد بحوالي 75٪ من المرضى الذين لديهم عامل واحد أو أقل من العوامل المذكورة وتنخفض النسبة إلى 30٪ عند وجود 4 عوامل أو أكثر.

على عكس مرضى اللمفومات الجريبية منخفضة الدرجة فإن كل المرضى المصابين باللمفومات العدوانية المنتشرة يجب أن تقدم لهم المعالجة المناسبة على الفور. بسبب قابلية الشفاء بهذه اللمفوما، والمعالجة التقليدية البدئية لكل المرضى هي المعالجة الكيماوية متعددة الأدوية التي تتضمن أحد الأنتراسكلينات. وأكثر المعالجات استعمالاً هي الـ CHOP (سيكلوفوسفاميد. دوكسوروبيسين. فينكرستين. والبردنيزون) وهذا العلاج يعادل في تأثيره الطرق العلاجية المعقدة والشديد مثل M-BACOD، Pro-MACE، والـ MACOP-B. وبذلك فإن الـ CHOP هو العلاج الأساسي المختار. المرضى ذوي المرحلة الباكرة (I أو II) يستفيدون جيداً من التشعيع الموضعي بـ 3 كورسات على الأقل من الـ CHOP، ويحتاج المرضى ذوي المرحلة المتقدمة إلى 6 كورسات من الـ CHOP، ولا يزوال دور التشعيع الموضعي للمناطق ذات الإصابة الكتلية (الكبيرة، الضخمة Bulky) في سياق المرض ذو المرحلة المتقدمة قيد الدراسة. ويمكن تحقيق هجوع كامل بواسطة الـ CHOP أو الأنظمة العلاجية المشابهة، ويشفى حوالي 30-40٪ من المرضى. قد يستفيد المرضى المختارين مع إنذار معاكس من المعالجة الكيماوية عالية الجرعة وزرع الخلية الجذعية الداعم في الهدآة الأولى. حديثاً، تبين أن إضافة الـ rituximab إلى العلاج الكيماوي بـ CHOP يرفع من معدل الاستجابة ويزيد البقيا في المرضى المسنين المصابين باللمفاما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة بالمقارنة مع العلاج الكيماوي بالـ CHOP لوحده. وبذلك يستعمل الآن وبشكل واسع العلاج الكيماوي CHOP بالاشتراك مع rituximab كعلاج بدئي للمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة. عند حدوث نكس تالي للهجوع يمكن تحقيق الشفاء باستخدام جرعات كيماوية عالية مع الدعم المحيطي (الزرع) بالخلايا الجذعية الذاتية (المأخوذة من نفس المريض ولا سيما إذا بقي المريض الناكس مستجيباً للجرعات الكيماوية التقليدية. وقد تناقصت نسبة المراضة والوفيات المرافقة لهذا الإجراء بشكل كبير منذ عام 1995مع استخدام الدعم بالعامل المحرض للنسيلة ويمكن إجراؤه بأمان في المرضى دون ترافقه بمراضة مهمة. وتحتل المعالجة الكيماوية عالية الجرعة مع زرع الخلايا الجذعية موقعاً أفضل من المعالجة الكيماوية التقليدية وتعتبر المعالجة المختارة في المرضى الذين لديهم NHL عدوانية ناكسة حساسة للعلاج الكيماوي.

**لمفوما الخلايا الوشاحية.** تم تسجيل حدوث لمفوما الخلايا الوشاحية بشكل متزايد منذ أن أصبح التنميط الشكلي المناعي فحصاً روتينياً في تصنيف الـ NHLs، وتم تصنفيها في تصنيف REAL/WHO ولم تدخل لمفوما الخلايا الوشاحية في تصنيف WF حيث كانت تدعى عادة باللمفوما ذات الخلايا الصغيرة المشقوقة المنتشرة أو اللمفوما الخلوية المنتشرة المختلطة، وهي مسؤولة عن 5-8٪ من كل NHLs. تنشأ لمفوما

الخلايا الوشاحية على حساب الخلايا البائية التي تبدو أنها تنشأ من المنطقة الوشاحية للجريب اللمفي. وتبدي نمطاً شكلياً مناعياً مميزاً للغاية حيث تظهر المستضد CD5 بالإضافة إلى واسمات الخلايا البائية الناضجة (CD21, CD20, CD19) ولكنها سلبية بشكل مميز لـ CD23. ونظراً لصعوبة تفريقها سريرياً عن الـ CLL، والتي هي النمط الآخر الوحيد من أنماط لمفوما لاهودجكن البائية الذي يكون إيجابياً لـ CD5، وبالتالي فإن غياب الـ CD23 يعد أمراً مهماً لتفريق لمفوما الخلايا الوشاحية عن الـ CLL التي تكون إيجابية لـ CD23. تتميز لمفوما الخلايا الوشاحية بتبادل موضع صبغي (14 و11) T يضع مورثة السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي بجانب المورثة BCL1 أو PRAD1 والتي ترمز للبروتين المحرض على النمو Cyclin D1. وتشبه لمفومات الخلايا الوشاحية اللمفومات المخاتلة بعدة أمور من حيث أن المريض يأتي غالباً بمرحلة متقدمة للمرض وغالباً مع إصابة النقي. وتملك هذه اللمفوما ميلاً خاصاً لإصابة حلقة فالداير والسبيل الهضمي وهي قابلة للعلاج ولكنها غير قابلة للشفاء. ومن جهة أخرى على عكس اللمفومات المخاتلة فهي لمفومات عدوانية بيولوجياً مع معدل بقيا وسطي لا يزيد عن 2-3 سنوات. يعالج هؤلاء المرضى معالجة كيماوية جهازية فور التشخيص بسبب الطبيعة العدوانية لمرضهم بالمقارنة مع اللمفوما الجريبية. ولكن من الصعوبة بمكان تحقيق فترة هجوع طويلة الأمد. والمعالجة المثلى لهذا الصنف المستعصي من اللمفومات لاتزال قيد الدراسة. ويجب إجراء معالجة تجريبية لهؤلاء المرضى بما ذلك المعالجة المناعية أو الزرع.

**اللمفومات عالية الدرجة.** يعد الصنفان عاليا الدرجة، لمفوما بوركت (أو اللمفوما ذات الخلايا الصغيرة غير المشقوقة أو لمفوما الأرومات اللمفاوية. من الأصناف النادرة لدى الكهول. وتكمن أهمية هذه الأصناف في قابليتها للشفاء باستخدام العلاج المناسب وغالباً ما تحتاج لعلاج في المشفى فور وضع التشخيص بسبب الطبيعية العدوانية جداً للمرض. والنمو السريع له، وقابليته للتحلل من بدء العلاج. لمفوما الأرومات اللمفاوية هي لمفوما عدوانية ذات شبه كبير مع الابيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية. وتم تفريقها مؤخراً عن أغلبية الـ NHLs من خلال النمط الشكلي المناعي التائي الذي تتخذه ومن خلال وجود terminal deoxynucleotide transferase عليها. وتحدث عادة لدى الذكور من الكهول الشباب وتصيب المنصف ونقي العظم مع ميل للنكس في السحايا الرقيقة. لمفوما بوركت أو اللمفوما ذات الخلايا الصغيرة غير المشقوقة هي لمفوما بائية نادرة لدى الكهول وتتميز بعدوانيتها الشديدة مع الميل لإصابة نقي العظم والجهاز العصبي المركزي. تتميز لمفوما بوركت بتبادل مواضع (14 و8) t يضع مورثة Ig بجوار المورثة الورمية myc. في أفريقيا الوسطى حيث تكون لمفوما بوركت متوطنة لدى الأطفال فإنها تترافق عادة مع فيروس إبشتاين بار (EBV) ولكن في الولايات المتحدة من غير الشائع أن تكون لمفومات بوركت التي تحدث بشكل فرادي إيجابية تجاه الـ EBV. كل من لمفوما بوركت ولمفوما الأرومات اللمفاوية تحتاجان لمعالجة شديدة متعددة الأدوية بما في ذلك الحقن ضمن القراب لعناصر علاجية بهدف منع النكس في السحايا الرقيقة. يحدث لهذه اللمفومات انحلال ورمي سريع عند البدء بالعلاج الكيماوي ولابد من تقديم الوقاية المناسبة من متلازمة انحلال الدم قبل وأثناء الكورس العلاجي الأول. تتضمن الوقاية الإماهة، وقلونة البول وإعطاء الألوبيرونيول.

## داء هودجكن HD

داء هودجكن هي أشيع لمفوما لدى الكهول الشباب. ولهذا المرض ذروتين في الولايات المتحدة والدول الصناعية. تقع الذروة الأكثر بين سن 15-35 والذروة الثانية بعد سن الخمسين. ولا تزال الآلية الإمراضية لداء هودجكن لغزاً محيراً. وعلى الرغم من تواجد الـ EBV بشكل شائع في الخلايا الخبيثة لداء هودجكن. فلم يمكن إيجاد علاقة سببية بين الـ EBV وداء هودجكن. ولا يبدو أن احتمال داء هودجكن يزداد في متلازمات عوز المناعة الخلقية أو لدى المرضى المثبطين مناعياً بسبب زرع الأعضاء لديهم. إلا أن هذا الاحتمال يزداد بشكل واضح في المرضى المخموجين بالـ HIV.

يتم وضع تشخيص داء هودجكن بتحديد وجود خلية ريد ستيربنيرغ (RS) في النسيج اللمفي المصاب. خلية RS التقليدية هي خلية كبيرة الحجم ذات نواتين تحوي كل منها نوية بارزة مما يعطي مظهراً مميزاً يسمى بعين البومة. على الرغم من أن المنشأ الخلوي لخلية RSبقي موضع جدال لعدة عقود فإن الدراسات الجزيئية أثبتت بأن RS هي من منشأ بائي مع إعادة ترتيب نسيلي للموقع المرمز لـ Ig وذلك على الرغم من غياب الغلوبولينات المناعية السطحية والهيولية. وعلى عكس NHL والخباثات الأخرى فإن الكتلة الأساسية المكونة للارتشاح في العقد اللمفية هي عبارة عن تفاعل حميد لخلايا التهابية. وكثيراً ما يصعب إيجاد خلية RS المميزة للمرض، ويبدي التنميط الشكلي المناعي لخلية RS التقليدية أنها إيجابية تجاه الـ CD15 والـ (Ki-I)، CD30 وسلبية تجاه الـ CD45, CD20 وتجاه الغلوبولينات المناعية السطحية والهيولية، ويمكن تحديد الـ EBV في خلية RS في حوالي نصف حالات HD.

هناك 4أنماط تشريحية إمراضية لداء هودجكن. النمط العقيدي المصلب (NS) وهو الأكثر شيوعاً (80٪ من حالات داء هودجكن) ويتميز بوجود حزم ليفية تقسم العقدة إلى عقيدات، بالإضافة إلى المظهر الفموي Lacunan لخلايا RS. وهو النمط المسيطر لدى اليافعين والكهول الشباب، ويصيب بشكل نموذجي المنصف والمناطق العقدية الأخرى فوق الحجاب. في النمط مختلط الخلوية (MC) والمسؤول عن حوالي 15٪ من حالات HD فإن التصلب المشكل للحزم يكون غائباً ويمكن تحديد خلال RS بسهولة في الارتشاح المنتشر الذي يكون أكثر تغايراً من ذلك المشاهد في النمط NS. قد يحدث النمط MC في كل الفئات العمرية، ويكون المرض ذو المرحلة المتقدمة مع إصابة ما تحت الحجاب الحاجز من النمط MC غالباً أكثر من كونه من النمط NS. نموذج نضوب اللمفاويات نادر يُسأل عن أقل من 1٪ من حالات HD ويتميز بوجود صفائح من خلايا RS مع ندرة الخلايا الالتهابية. يحدث هذا النمط غالباً لدى الكبار بالسن. المرضى

المخموجين بالـ HIV، وفي الدول النامية. وقد ظهر نموذج سيطرة اللمفاويات (LP) كنمط مستقل والذي قد يكون أكثر شبهاً بالـ NHL المخاتلة منه بداء هودجكن. ولكنه يعالج كما لو أنه داء هودجكن حقيقي. يتميز نموذج LP بنموذج النمو العقيدي مع أنواع من خلايا RS التي تملك نوى متعددة الفصوص مما دعا إلى تسميتها بخلايا الغشاء ''popcorn'' بينما تكون خلية RS التقليدية غائبة عادة. يختلف النمط الشكلي المناعي عن ذلك الخاص بخلية RS التقليدية. حيث تظهر الخلايا غير النموذجية مستضدات الخلية البائية، CD19, CD20, CD45، مع غياب واسمات خلية RS التقليدية، CD15, CD30. النموذد LP مسؤول عن 5٪ من حالات HD، ولديه ميل قوي لإصابة الذكور مع ميل لإصابة العقد المحيطية دون إصابة المنصف. الإنذار ممتاز على الرغم من أن النكس المتأخر أكثر شيوعاً في هذا النمط من بقية الأنماط.

يحدث HD في العقد اللمفية وغالباً في المنصف أو العنق وينتشر للمواقع العقدية المجاورة أو غير المجاورة، بما في ذلك العقد خلف البريتوان والطحال. ومع تقدم المرض ينتشر بالطريق الدموي ليصيب مواقع خارج عقدية بما في ذلك نقي العظم، الكبد والرئة. وعلى عكس NHL من النادر جداً أن يظهر داء هودجكن بشكل بدئي في مواقع خارج عقدية، على الرغم من أنه قد يصيب المواقع خارج العقدية بالانتشار المباشر من العقد اللمفية المجاورة (مثلاً، الانتقال إلى الفقرات من العقد خلف البريتوان أو الانتقال إلى البرانشيم الرئوي من العقد السرية).

يتظاهر HD عادة على شكل ضخامة غير مؤلمة للعقد اللمفية، وبشكل أكثر شيوعاً في العنق. يمكن كشف اعتلال العقد المنصفية صدفة أثناء الفحص الشعاعي الروتيني للصدر. الضخامة العقدية السرية أو المنصفية الكبيرة مع أو بدون إصابة البرانشيم الرئوي المجاور، قد يسبب أعراضاً تنفسية مثل السعال، تسرع التنفس، وزير أو صريري. حوالي ثلث مرضى داء هودجكن تحدث لديهم أعراض عامة من حمى، تعرق ليلي أو نقص وزن، الأعراض ''B''. وقد تكون هي الشكوى الرئيسية. بالإضافة إلى الأعراض ''B'' فإن الحكة المعممة قد ترافق داء هودجكن. وذلك في النمط NS. يعطي المرضى في حالات قليلة قصة حكة مزعجة لأشهر أو سنوات قبل تشخيص داء هودجكن وعلى الرغم من أن داء هودجكن يترافق مع عيوب وظيفية بالخلايا التائية تتظاهر على شكل عطالة جلدية تجاه الاختبارات داخل الأدمة فإنه من النادر أن يراجع المرضى بسبب الإصابة بأخماج انتهازية. إذا ترك المريض دون علاج فإن تطور المرض يكون عنيداً. وإن كان بطيئاً على الأغلب، حيث أنه يتطور ليصيب مواقع متعددة خارج عقدية ويتبع بانتشار دموي إلى نقي العظم، الكبد وغيرها من الأحشاء. ومع تطور المرض يشكو المريض من الأعراض ''B''، وهن، دنف، اختلاطات خمجية. والمرضى الذين لديهم HD متقدم يموتون في النهاية بسبب قصور النقي أو الخمج.

التقييم المرحلي الدقيق للمرضى الذين لديهم HD مشخص حديثاً هام في وضع الخطة العلاجية، الإنذار وتقييم الاستجابة للعلاج. ويستعمل تصنيف Ann Arbor المعدل (جدول 50-4). وتضاف اللاحقة A أو B للإشارة إلى وجود أو غياب الحرارة، التعرق الليلي أو نقص الوزن. والإجراءات اللازمة للتصنيف المرحلي للمرضى الذين لديهم داء هودجكن مشخص حديثاً تشابه الإجراءات المتبعة لدى مرضى NHL (جدول 50-3). حيث يجب أخذ قصة مرضية شاملة مع إجراء فحص فيزيائية كامل، إجراء تقييم دموي كامل، بما في ذلك سرعة التثفل. وإجراء صورة بسيطة للصدر، طبقي محوري للصدر، البطن، الحوض، رشافة وخزعة من نقي العظم، مع تصوير ومضاني بالغاليوم. قد يفيد تصوير الأوعية اللمفاوية في تقييم اعتلال العقد تحت الحجاب الحاجز وذلك إذا توافرت الخبرة المناسبة لإنجاز وتحليل نتائج هذا الاختبار. الفحوص الأخرى مثل إجراء صورة بسيطة للعظم، ومضان العظام، التصوير بالرنين المغناطيسي للنخاع الشوكي، لا تجرى إلا عند وجود أعراض إصابة هذه البنى. المعلومات المأخوذة عن طريق هذه الإجراءات المسالمة قادرة على تحديد مرحلة داء هودجكن. إن دور فتح البطن من أجل تصنيف مرحلي أدق للإصابة تحت الحجاب الحاجز تناقص بشكل كبير منذ التسعينات، وذلك نتيجة توفر العلاج المناسب للمراحل الباكرة من المرض. تتضمن هذه الإجراءات فتح البطن واستئصال الطحال، خزعة الكبد، مع أخذ عينة من العقد خلف البريتوان. والمعلومات المأخوذة فيه تحدد المرحلة التشريحية المرضية للمرض. ويجب ألا يعد من الآن فصاعداً فتح البطن بغرض التصنيف المرحلي إجراءاً روتينياً. وعلى كل حال، فإن المرضى الذين لديهم إصابة فوق الحجاب الحاجز بمرحلة سريرية I أو II وسيعالجون بالأشعة كعلاج وحيد، سيكون فتح البطن أو العقد خلف البريتوان. حيث وجدت توضعات خفية HD تحت الحجاب الحاجز في 30٪ من المرضى الذين لديهم مرحلة I أو II مما استدعى استخدام العلاج الكيماوي. المرضى الذين يجرى لهم فتح بطن للتصنيف المرحلي مع استئصال الطحال يصبحون أكثر عرضة للأخماج بالجراثيم ذات المحفظة وبالتالي يجب أن يتلقوا لقاح من أجل المكورات الرئوية ومستدميات الانفلونزا قبل إجراء الجراحة.

تم تحدي العديد من العوامل الإنذارية التي تؤثر على خطورة النكس أو البقيا في داء هودجكن. وأكثر هذه العوامل التي تزيد من سوء الإنذار أهمية هي: النموذج الخلوي المختلط أو نموذج نضوب اللمفاويات، الذكور، إصابة أعداد كبيرة من المواقع العقدية، مرحلة متقدمة للمرض، عمر >40 سنة، وجود الأعراض 'B'، وارتفاع سرعة التثفل، مرض كتلي (اتساع المنصف أكثر من الثلث أو وجود كتلة عقدية تقيس أكثر من 10 سم في أي قطر). إن وجود أي من هذه العوامل لدى المريض في مرحلة باكرة يجعله على خطورة أكبر لوجود إصابة بطنية خفية أو نكس بعد العلاج البدئي بالتشعيع وبالتالي فإن ذلك يؤثر على الخيار العلاجي بحيث يتضمن إعطاء علاج كيماوي في المقاربة البدئية.

تطور علاج داء هودجكن بشكل ملحوظ منذ عام 1980، فهو مرض قابل للشفاء بشكل كبير ويتجاوز معدل الشفاء 80٪ باستعمال الطرق العلاجية الحديثة. ولأن معظم مرضى داء هودجكن هم من الشباب وسيعيشون فترة طويلة متحررين من مرضهم فقد تم التأكيد على استخدام أساليب علاجية تنقص من المراضة ومعدل الوفيات المرافق للعلاج دون التنازل عن أهمية تحقيق الشفاء الكامل. المعالجة الشعاعية بجرعات معتدلة (<3.5 Gy) للمواقع المصابة بالإضافة إلى المناطق ذات التماس المباشر تكون شافية لأغلب المرضى الذين لديهم مرض مع خطورة منخفضة (مرحلة I غير كتلية ومرحلة II A بدون عوامل خطورة تسيء للإنذار) وتبقى خياراً علاجياً فعالاً لهؤلاء المرضى. إلا أن المتابعة طويلة الأمد للمرضى المعالجين بالجرعات

الشعاعية التقليدية قد أظهرت زيادة كبيرة في حدوث العديد من أنواع الأورام الصلبة ضمن أو على حواف الحقل المشعع بعد أكثر من عقد. تشعيع الصدر لعلاج HD يترافق مع ازدياد مهم في خطورة سرطان الثدي لدى الإناث وسرطان الرئة لدى الجنسين. كما تتضمن العقابيل طويلة الأمد للعلاج الشعاعي التقليدي لداء هودجكن خللاً في وظيفة الدرق (عادة قصور درق) مع تسريع حدوث أمراض الأوعية الإكليلية. لذلك فإن الحماسة للعلاج الشعاعي البدئي بالجرعات التقليدية للمرضى ذوي المرحلة الباكرة قد تناقص لدى المرضى الذين سيحتاجون لتشعيع الصدر. وهؤلاء المرضى يشكلون النسبة العظمى من المرضى.

ومع إدراك المخاطر بعيدة الأمد للتسرطن عند استخدام العلاج الشعاعي بالجرعات التقليدية، فقد أصبحت المعالجة للمرضى الذين لديهم داء هودجكن بمرحلة مبكرة مع خطورة منخفضة قيد التطوير. وتم الاتجاه بشكل متزايد إلى إشراك المعالجة الكيماوية (مثل ABVD: Adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine) مع جرعة منخفضة من العلاج الشعاعي (<3 Gy)، والذي لم يترافق مع زيادة خطر حدوث أورام صلبة ثانوية. المدة المناسبة للعلاج الكيماوي المشترك مع علاج شعاعي منخفض الجرعة المستخدم في علاج المرحلة الباكرة HDلم تتخذ شكلاً نهائياً بعد. وكبديل عن ذلك.

المرضى الذين لديهم مرحلة متقدمة من HD (III أو IV) أو لديهم مرض ذو مرحلة باكرة مع عوامل خطورة أخرى (مثل: مرض كتلي Bulky، أعراض B، نموذج خلوي مختلط) ليسوا مؤهلين للعلاج الشعاعي كخيار وحيد. بسبب النسبة الكبيرة للنكس. حيث يجب علاج هؤلاء المرضى كيماوياً. نظام العلاج الكيماوي متعدد الأدوية MOPP (الخردل الآزوتي، الفينكرستين [أونكوفين]، بروكاربازين، والبريدنيزون) تبين أنه شاف جداً عند المرضى في المرحلة المتقدمة في السبعينيات. ومع أن الـ MOPP يظل علاجاً شافياً بنسبة كبيرة، فقد أصبح استعماله نادراً في الممارسة الحديثة بسبب التأثيرات السمية بعيدة الأمد المترافقة مع الـ MOPP. وتتضمن حدوث العقم لدى كل الذكور تقريباً ولدى نسبة هامة من الإناث بالإضافة إلى الخطورة الكبيرة لحدوث ابيضاض نقوي حاد. وحالياً أصبح النظام المستخدم في الولايات المتحدة هو نظام ABVD (دوكسوروبسين [أدرياميسين]، بليوميسين، فينيلاستين، دار كاربازين). يعادل الـ ABVD في فاعليته نظام الـ MOPP دون أن يسبب العقم أو الابيضاض المحرض بالعلاج. وقد ذكر ترافق ABVD مع حدوث تليف رئوي في نسبة ضئيلة من المرضى (<5٪) بسبب إحتواء هذا النظام على البليوميسين. وتزداد خطورة التليف الرئوي لدى المرضى الذين يعانون من مرض رئوي أو يتلقون علاجاً شعاعياً كجزء من البرنامج العلاجي. المرضى الذين لديهم اعتلال عضلة قلبية ليسوا مؤهلين للعلاج بالـ ABVD، بسبب ازدياد خطورة حدوث المزيد من الأذية بسبب وجود الدوكسوروبسين. وبالتالي قد يكون الـ MOPP العلاج الأفضل لدى هؤلاء المرضى. وبشكل عام لا تستخدم المعالجة الشعاعية بالترافق مع العلاج الكيماوي لعلاج المراحل المتقدمة من داء هودجكن. إلا أنه تبين أن استخدام العلاج الشعاعي كمعالجة مرسخة بعد إنهاء العلاج الكيماوي في مقاربة الإصابة الكتلية في المنصف قد أنقص من معدل النكس. وبذلك فإن المعالجة الكيماوية المشركة بالعلاج الشعاعي تعتبر المعالجة الأساسية للمرضى الذين لديهم إصابة منصفية كتلية.

يتضمن تقييم استجابة المرضى للمعالجة تكرار التصنيف المرحلي (فحص فيزيائي، CT، ومضان بالغاليوم، مع خزعة نقي إذا كانت إيجابية وقت التشخيص البدئي). أثناء وبعد انتهاء المعالجة قد يشفى المرضى على الرغم من وجود شذوذات شعاعية باقية على صورة الصدر البسيطة أو الطبقي المحوري (عقد متضخمة، بقايا من كتلة منصفية على سبيل المثال). والمرضى الذين لديهم شذوذات شعاعية باقية بعد الاستجابة البدئية لا يعطون معالجة منقذة Salrge therapy دون توفر إثبات على استمرار فاعلية HD، مثل التأكيد بالخزعة أو التطور الشعاعي للمرضى مع الوقت. ويترافق استمرار إيجابية ومضان الغاليوم في المرضى الذين لديهم شذوذات شعاعية باقية مع نسبة عالية من النكس وهؤلاء المرضى يجب أن يراقبوا بحذر أو يكرر إجراء الخزعة مباشرة و/أو إعطاء معالجة منقذة. وإذا كان المرض سينكس فإن الأغلبية ينكسون خلال أول سنتين، والنكس بعد خمس سنوات أمر نادر جداً.

المرضى الذين ينكسون أو يفشلون في الاستجابة للمعالجة البدئية يجب أن تقدم لهم معالجة منقذة، لأن أغلبية هؤلاء المرضى يمكن الآن شفاؤهم، إذا عولجوا بشكل مناسب. حوالي 20٪ من المرضى الذين لديهم مرحلة باكرة من داء هودجكن وعولجوا معالجة شعاعية بالجرعات التقليدية (دون علاج كيماوي) سينكسون. ويمكن إنقاذ حالات النكس هذه بالمعالجة الكيماوية التقليدية (مثل ABVD). المرضى الذين ينكسون بعد المعالجة الكيماوية التقليدية يجب علاجهم بجرعات كيماوية عالية مع دعم محيطي بالخلايا الجذعية الذاتية. أكثر من 50٪ من مرضى HD الذين لا يستجيبون للمعالجة التقليدية يمكن شفاؤهم بجرعات كيماوية عالية مع الدعم المحيطي بالخلايا الجذعية الذاتية.

## الابيضاضات اللمفاوية

### الابيضاض اللمفاوي الحاد

تمت مناقشة الابيضاضات الحادة الناتجة عن طلائع البائيات أو التائيات في الفصل 47.

### الابيضاض اللمفاوي المزمن

الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL بالخلايا الباتية هو اضطراب خبيث للمفاويات يتميز بتكاثر وتراكم لمفاويات صغيرة ذات منشأ بائي. يتوافق الـ CLLبشكل أساسي مع اللمفوما صغيرة اللمفاويات ذات المنشأ البائي في تصنيف REAL وتصنيف WF. الـ CLL هو أشيع ابيضاض في الولايات المتحدة ويصيب الرجال بنسبة تبلغ ضعف النساء. وعلى الرغم من أنه يحدث في أي عمر، إلا أن نسبة الحدوث تزداد مع تقدم العمر. وأكثر من 90٪ من الحالات تشخص في الكهول الأكبر من 60 سنة. الآلية الإمراضية للـ CLL مجهولة. ويبدو وجود أساسي مورثي للمرض، كما أنه لم يثبت دور العوامل البيئية، مثل التشعيع والتعرض للمسرطنات.

الشكل الشائع من الـ CLL هو تكاثر نسيلي لخلايا بائية ناضجة تبدي الواسمات المميزة للخلايا البائية الناضجة مع مستويات قليلة من (IgM) السطحي المقتصر على نوع واحد فقط من السلسلتين الخفيفتين مما يعكس المنشأ النسيلي لهذه الخباثة. بالإضافة لذلك،

تبدي الخلايا البائية الابيضاضية جزئية الـ CD5، والتي توجد على جزء صغير من الخلايا البائية الطبيعية، والجزئية CD23 (مستقبل FC الخاص بالـ IgE). وهكذا فإن التنميط الشكلي المناعي لـ CLL يبدي نمطاً مشابهاً للخلايا البائية الناضجة ذو منشأ أحادي النسيلة (يثبت هذا المنشأ بالدراسات المجراة على إعادة ترتيب مورثة الغلوبولين المناعي أو الاقتصار على نوع واحد من السلسلتين الخفيفتين). وتظهر هذه الخلايا الواسمات الخاصة بالبائيات الناضجة (CD21، CD20، CD19)، مع إيجابية كلاً من CD5 وَ CD23، وعلى الرغم من عدم وجود شذوذات خلوية مورثية. أشيع الشذوذات تلك التي تصيب الصبغيات 12 (غالباً تثلث الصبغي 12)، 13، أو 14. وإن وجود شذوذات خلوية مورثية يترافق مع إنذار أسوأ. تبدي اللطاخات المأخوذة من نقي العظم، أو الدم المحيطي سيطرة اللمفاويات الصغيرة مع نويات غير واضحة، وتبدي العقد اللمفية المصابة ارتشاحاً منتشراً بالخلايا والتي تزيل المعالم الطبيعية لهذه العقد.

تتراكم خلايا الـ CLL في نقي العظم، الدم المحيطي، العقد اللمفية، والطحال مما يؤدي إلى فرط في اللمفاويات، تراجع وظيفة النقي، اعتلال عقد لمفاوية، ضخامة طحال. يترافق الـ CLL غالباً مع خلل في التنظيم المناعي، ويتجلى ذلك بنقص غاما غلوبولينات الدم مع زيادة خطر الأخماج الجرثومية بالإضافة إلى ظواهر المناعة الذاتية مثل فقر الدم الانحلالي إيجابي الكومز أو نقص الصفيحات المناعية. يوضع التشخيص بالصدفة عادة أثناء إجراء تعداد دموي روتيني حيث يظهر فرط في الكريات البيض مع سيطرة اللمفاويات الصغيرة. وتبدي المقايسة الخلوية الجريانية للدم المحيطي أو رشافة النقي تكاثر نسيلي للبائيات والتي تكون إيجابية لـ CD5 وَCD23. يراجع بعض المرضى باعتلال عقد لمفاوية، أعراض ناجمة عن نقص الخلايا. أو في حالات قليلة، يراجعون بقصة أخماج معاودة. ومع تطور المرض يحدث اعتلال عقد لمفية معمم، ضخامة كبدية طحالية، وقصور نقي العظم. يحدث الموت غالباً من الاختلاطات الخمجية أو قصور نقي العظم في المرضى الذين أصبحوا معندين على العلاج. وفي حوالي 5٪ من الحالات، يحدث تحول لـ CLL إلى لمفوما كبيرة الخلايا منتشرة عالية الخباثة، والتي غالباً ما تكون مميتة بسرعة. يشار إلى هذا التحول عادة بمتلازمة ريختر Richter's Syndrome.

الـ CLL هو لمفوما/ابيضاض منخفض الدرجة يتميز بتطور طويل الأمد مع ترقي بطيء على مدى سنوات أو حتى عقود، معدل الحياة الوسطي أكبر من 6 سنوات امتداد المرض، أو المرحلة عند اكتشاف المرض هي أفضل مشعر لمدة البقيا. (جدول 50-5) يظهر الأنماط التصنيفية لـ Rai وbinct المستعملة بكثرة. يراجع أغلبية المرضى بمرحلة O وَا وII. وبما أن المعالجة التقليدية غير شافية، ولأن CLL يمر بطور لا عرضي يستمر لسنوات، فإنه من الممكن تأجيل العلاج النوعي حتى يطور المريض الأعراض (مثل ضخامة عقد لمفاوية كتلية، أعراض عامة مثل الحمى أو نقص الخلايا الناجم عن الارتشاح بنقي العظم أو حدوث ظواهر مناعية ذاتية). عندما يحتاج المريض لعلاج تكون المعالجة البدئية إما باستخدام عامل مؤلكل مثل الكلورامبوسيل بالترافق مع البريدنيزون أو باستخدام مضاهي للنكليوزيد هو Fludarabine. يستجيب أغلبية المرضى لكلا التداخلين مع نقص هام في التحميل الورمي. المعالجة بالـ Fludarabine ترافقت مع معدلات أعلى من الهجوع الكامل بالمقارنة مع الكلورامبوسيل وبذلك يبدو أنه هو الدواء المفضل كعلاج بدئي. قد يستجيب المرضى في حال رجوع أو تعنيد المرض إلى alemtuzumab وهو ضد وحيد النسيلة بشري لجزئية CD52 الموجودة في معظم اللمفاويات. الـ Rituximab هو أيضاً دواء فعال لمرضى CLL الراجع. يحتاج المرضى الذين يطورون ظواهر مناعية ذاتية وريدياً لإنقاص تواتر الأخماج في المرضى الذين حدث لديهم نقص غاما غلوبولينات الدم. إن ظهور التضخم السريع للكتلة المنصفية، أعراض بنيوية، وارتفاع مستويات LDH في المصل تقترح تحول المرض إلى اللمفوما كبيرة الخلايا المنتشرة، المشار إليها بمتلازمة ريختر المترافقة مع إنذار سيئ.

**الجدول 50-5. نظام تصنيف ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن**

| المرحلة | كثرة اللمفاويات | اعتلال عقد لمفية | ضخامة كبد أو طحال | خضاب غ/دل | صفيحات $\times 10^3$/ميكروليتر |
|---|---|---|---|---|---|
| نظام RAI | | | | | |
| O | + | – | – | 11≤ | 100≤ |
| I | + | + | – | 11≤ | 100≤ |
| II | + | ± | + | 11≤ | 100≤ |
| III | + | ± | ± | 11> | 100≤ |
| IV | + | ± | ± | Any | 100> |
| نظام BINET | | | | | |
| A | + | ±(>3 مجموعات لمفاوية* إيجابية) | + | 10≤ | 10≤ |
| B | + | ±(≤3 مجموعات لمفاوية إيجابية) | + | 10≤ | 10≤ |
| C | + | ± | + | 10> | 10> |

* عقد رقبية: إبطية، أربية، يتبر كل من الطحال والكبد مجموعة واحدة سواء وحيدة أو ثنائية الجانب.

### ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة Hairy Cell Leukemia

الابيضاض بالخلايا المشعرة هو تنشؤ لمفاوي مخاتل (بطيء التطور بيولوجياً) يتميز بتراكم الخلايا البائية الورمية في نقي العظم، الدم المحيطي، والطحال. وتكون هذه الخلايا ذات مظهر مميز بحيث توصف (بالخلايا المشعرة)، الخلايا المشعرة هي خلايا لمفاوية ذات استطالات هيولية دقيقة، يمكن تحديدها من خلال: وجود الفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات (TRAP)، النمط الشكلي المناعي البائي، ومن خلال إعادة ترتيب مورثات السلاسل الخفيفة والثقيلة. يتم التشخيص بتحديد وجود الخلايا المشعرة النموذجية في الدم المحيطي أو في خزعة النقي. ويكون نقي العظم غير قابل للارتشاف بسبب التليف الشبكي الشديد الموجود فيه.

يشبه هذا المرض من الناحية العامة الـ CLL، ولكن له خصائص سريرية مميزة ويحتاج علاجاً مختلفاً. يمكن كشف الابيضاض بالخلايا المشعرة لدى مريض لا عرضي أثناء إجراء تعداد روتيني للدم المحيطي. يراجع المرضى العرضيون بأعراض تشير إلى ضخامة الطحال، خمج ناجم عن عيوب في دفاعات الثوي، أو بالترافق مع تناذرات مناعية ذاتية مثل التهاب الأوعية أو التهاب المفاصل. قد تحدث آفات حالة للعظم ويمكن أن تسبب الألم. ووجود الأعراض "B" أمر نادر بالفحص، توجد ضخامة الطحال في أكثر من 80٪ من المرضى. ضخامة الكبد أقل شيوعاً. اعتلال العقد اللمفية غير شائع. يوجد نقص الخلايا الشامل بشكل نموذجي وقت التشخيص. ويكون سير هذا الابيضاض مخاتل عادة مع نقص خلايا وضخامة طحال مترقية ببطء. وعلى كل حال فهناك تنوعات هامة في شدة معدل تطور المرض. قبل توافر العلاج كانت الأخماج الجرثومية والفطرية تحدث بشكل شائع مشكلة العنصر الأهم في الوفيات.

لا يحتاج المرضى اللاعرضيون الذين ليس لديهم نقص خلايا شامل أو اختلاطات أخرى إلى علاج فوري ويمكن مراقبة تطور المرضى لديهم أو حدوث الاختلاطات الخمجية. المرضى الذين يراجعون بنقص خلايا معتدل، قصة أخماج، مرض مترقي بسرعة، ضخامة طحال عرضية، إصابة العظم، تناذر مناعي ذاتي. يجب المباشرة بعلاجهم على الفور. الخط العلاجي الأول هو مضاهي النكليوزيد-2 كلور ديوكسي أدينوزين (2-CDA)، يحقق هذا الدواء عن طريق كورس واحد يعطى على شكل تسريب مستمر على مدى 7 أيام، نسبة الهجوع الكامل المديد تقدر بـ 9٪. يعتبر 2-CDA العلاج المختار وقد حل محل الأدوية الأخرى مثل الانترفيرون، البينتوستاتين، واستئصال الطحال بشكل كبير.

## اضطرابات الخلايا المصورية

تشكل اضطرابات الخلايا المصورية (حثل المصوريات dyscrasias) مجموعة من التنشؤات على حساب الخلايا البائية ترتبط مع بعضها البعض بميزة إنتاج وإفراز أضداد وحيدة النسيلة (أو قطعة من الجزيء الضدي، أو البروتين M. تملك الخلايا الورمية في هذه الاضطرابات خصائص الخلايا المصورية المتمايزة والتي تكيفت لتركيب وإفراز الأضداد بمعدلات عالية. حجر الزاوية في تشخيص حثل المصوريات هو وجود جزئيات ضدية متجانسة (أو قطع من هذه الجزئيات الضدية) يمكن تحديدها في المصل أو البول عن طريق الرحلان الكهربائي للبروتينات تترافق هذه الاضطرابات سريرياً بتأثيرات جهازية ناجمة عن البروتين M بالإضافة إلى التأثيرات المباشرة للارتشاح بنقي العظم والعظم. يتحدد تصنيف حثل المصوريات في جزء منه بحسب نوع الضد [IgM، IgE، IgD، IgA، IgG] أو بمكونة الضد (سلسلة ثقيلة أو سلسلة خفيفة) المفرزة (الجدول 50-6). أشيع التنشؤات التي تحدث على حساب المصوريات هو النقيوم العديد والذي يشبه إلى حد كبير الورم المصوري plasma cytomaوالذي هو نقيوم وحيد في العظم والنسيج الرخو خارج النقي ومن التنشؤات الأخرى الشائعة. فرط الغلوبولينات المناعية الكبرية لفالدنشتروم، داء السلاسل الثقيلة، والداء النشواني البدئي.

يمكن مشاهدة البروتين M في حالات خبيثة وحميدة أخرى غير حثل المصوريات (أنظر الجدول 50-6). وتقريباً 10٪ من مرضى الـ CLL يكون لديهم IgG أو IgM أحادي النسيلة محدد في المصل. يمكن كشف البروتين M في مجموعة من الاضطرابات الارتكاسية الذاتية أو الخمجية. وأكثر من ذلك يمكن مشاهدة البروتين M في الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل لدى أشخاص ليس لديهم مرض واضح وفي غياب أي دليل سريري أو مخبري على حثل المصوريات. ويشار إلى هذا الأمر بـ: اعتلال الغاما غلوبولينات أحادي النسيلة مجهول الأهمية (MGUS) ويعرف بوجود مستويات منخفضة من البروتين M في المصل (<3 غ/دل)، دون وجود آحينات بنس جونز في البول، وجود أقل من 10٪ من الخلايا المصورية في النقي، وغياب فقر الدم، ارتفاع مستوى الكالسيوم، القصور الكلوي، وآفات عظمية انحلالية. MGUC أشيع من النقيوم ويزداد تواتره مع التقدم بالعمر، وهو يحدث لدى 1-2٪ من الناس بعد عمر 50. يعتبر MGUS غالباً حالة ما قبل الخباثة، وهؤلاء المرضى على خطورة عالية لتطوير نقيوم صريح أو تنشؤات الخلايا المصورية الخبيثة المرتبطة بالمقارنة مع عموم السكان. على العموم، فإن ترقي MGUS لتنشؤ خلايا مصورية صريح يحدث في حوالي 1٪ من المرضى كل سنة. تمييز المرضى الذين لديهم MGUS ثابت وغير مترق عن أولئك الذين لديهم نقيوم متعدد سوف يكون في النهاية صعباً. خطورة الترق أكبر عند المرضى الذين لديهم بروتينات M من نوع IgM أو IgA، والمرضى الذين لديهم تراكيز أولية للبروتين M تفوق 1.5 غ/دل. على الرغم من عدم وجود دليل محدد على أن مراقبة المرضى المشخص لديهم MGUS تحسن البقيا، فإنه يجب أن يخضع المرضى لتقييم سنوي، متضمناً الرحلان الكهربائي لبروتينات المصورة لاكتشاف الترق إلى نقيوم متعدد قبل ظهور أعراض أو مضاعفات صريحة.

### النقيوم العديد Multiple Myeloma

النقيوم العديد هو اضطراب خبيث يصيب الخلية المصورية ويتميز بارتشاح ورمي في نقي العظم والعظم مع وجود أضداد وحيدة النسيلة أو سلاسل خفيفة في المصل والبول ويوضع تشخيص النقيوم العديد بتحديد الزيادة في عدد الخلايا المصورية في نقي العظم (>30٪)، مع بروتين M مصلي غير الـ IgM يتجاوز 3.5 غ/دل لـ IgG أو 2 غ/دل لـ IgA أو بروتين M بولي يتجاوز 1 غ/24 ساعة. يمكن الاستمرار

الجدول 50ـ6. تصنيف الاضطرابات المترافقة مع إفراز أضداد وحيدة النسيلة (البروتين M)

| الاضطراب | البروتين M | الفعالية الضدية للبروتين M |
|---|---|---|
| تنشؤات الخلايا المصورية | | |
| النقيوم العديد | IgD<IgA<IgG، ± سلسلة خفيفة حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها (λ<K) | |
| النقيوم المفرد في النقي | IgD <IgA<IgG ±، سلسلة خفيفة حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها (λ، K) | |
| الورم المصوري خارج النقي | IgD<IgA<IgG ±، سلسلة خفيفة أو حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها (λ<K) | |
| داء فالدنشتروم | IgM ± سلسلة خفيفة حرة (λ<λ) | |
| داء السلاسل الثقيلة | سلاسل ثقيلة γ، α، أو μ أو جزء منها | |
| الداء النشواني البدئي | سلسلة خفيفة حرة (λ<K) | |
| اعتلال الغاما غلوبولينات أحادي النسيلة مجهول الأهمية | IgA<IgM<IgG، عادة بدون افراز سلاسل خفيفة في البول | |
| تنشؤات بائية أخرى | | |
| الابيضاض اللمفاوي المزمن | يفرز البروتين M بحالات قليلة، IgG<IgM | |
| لمفوما لاهودجكن البائية، داء هودجكن | يفرز البروتين M بحالات قليلة: IgG<IgM | |
| تنشؤات غير لمفاوية | | |
| الابيضاض غير لمفاوية | | |
| الابيضاض النقوي المزمن | لا توجد نماذج ثابتة | |
| الكارسينوما (مثل الكولون، الثدي، المؤثة) | لا توجد نماذج ثابتة | |
| الاضطرابات المناعية الذاتية أو التفاعلية الذاتية | | |
| داء الراصات البادرة | IgMK غالباً | ضد المستضد I |
| فرط الغلوبولينات القرية المختلط | IgA أو IgM | ضد IgG |
| متلازمة جوغرن | IgM | |
| اضطرابات خمجية، اختزانية، التهابية أخرى | | |
| الوذمة المخاطية الحزازية | IgG λ | |
| داء غوشر | IgG | |
| تشمع الكبد، الساركوئيد | لا يوجد نموذج ثابت | |
| الأمراض الطفيلية، الحماض الأنبوبي | | |

بتشخيص المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من البروتين M أو نسبة المصوريات في نقي العظم أقل من 30٪. على أنهم نقيوم بالاعتماد على وجود اشتراك المظاهر الأخرى مثل نقص الغاما غلوبولينات، الآفات العظمية الانحلالية، أو الورم المصوري. المرضى الذين ليس لديهم المظاهر السابقة، فإنه ينحصر التشخيص التفريقي بين MGUS والنقيوم، في بعض الحالات يكون التمييز بالمتابعة الدورية للمريض مع وجود دليل على ارتفاع مستويات البروتين M أو تطور أعراض سريرية مرافقة تدل على النقيوم. حوالي 20٪ من مرضى النقيوم العديد لا يوجد لديهم بروتين M محدد بالمصل. لكن لديهم سلاسل خفيفة حرة في البول (آحينات بنس جونز) والتي يمكن تحديدها في بول 24 ساعة عن طريق الرحلان الكهربائي للبول (داء السلاسل الخفيفة). من حالات نادرة من المرضى الذين لديهم النقيوم ''غير مفرز'' لا يمكن اكتشاف البروتين M لديهم في البول أو المصل، ولكن يمكن تحديد مجموع الخلايا المصورية أحادية النسيلة من خلال تحديد الأضداد المقتصرة على نوع واحد من السلاسل الخفيفة عن طريق المناعيات النسيجية الكيماوية.

تتعلق التظاهرات السريرية للنقوم العديد بالتأثيرات المباشرة للارتشاح في العظم والنقي بالخلايا المصورية الخبيثة، وبالتأثيرات الجهازية للبروتين M أو بالتأثيرات الناجمة عن عوز مرافق في المناعة الخلطية والذي يحدث عادة في هذا المرض. أشيع عرض في النقيوم العديد هو الألم العظمي. الصورة الشعاعية للعظم كأنها نزعت بأداة ثاقبة (puached-out) وتبدي وجود آفات حالة للعظم تترافق غالباً مع نقص معمم في الكثافة العظمية وكسور إمراضية ويمكن أن تتظاهر الآفات العظمية على شكل كتلة قابلة للتمدد تترافق مع أعراض انضغاط النخاع الشوكي. ويعد فرط كلس الدم الناجم عن إصابة عظمية شديدة شائعاً وقد يسيطر على الصورة السريرية. يحدث فقر الدم في أغلبية المرضى كنتيجة للارتشاح النقوي وتثبيط تكون الدم، ويحدث تشكل أقل شيوعاً نقص في المحببات والصفيحات. يكون مرضى النقيوم العديد عرضة للأخماج بسبب اضطراب إنتاج وزيادة تقويض الأضداد الطبيعية، وتحدث أخماج الطرق التنفسية العلوية بالعقديات الرئوية، العنقوديات المذهبة، ومستدميات الأنفلونزا، والكلبسيلا الرئوية، بالإضافة إلى أخماج السبيل البولي بسلبيات الغرام بشكل شائع. يحدث قصور كلوي في 25٪ من الحالات. والسبب غالباً متعدد العوامل، بسبب فرط كلس الدم، فرط حمض البول، الأخماج، والتوضعات النشوانية. ومن المؤكد حدوث سمية أنبوبية

الجدول 50-7. نظام التصنيف المرحلي للنقيوم

| المرحلة | المعيار |
| --- | --- |
| I | كل ما يلي: |
| | 1) خضاب >10 غ/دل |
| | 2) كالسيوم المصل <12 ملغ/دل |
| | 3) صورة طبيعية للعظام أو آفة مفردة |
| | 4) إنتاج منخفض للبروتين M |
| | a) IgG <5 غ/دل |
| | b) IgA <3 غ/دل |
| | c) سلاسل خفيفة في البول <4 غ/24 ساعة |
| II | الموجودات لا توافق I ولا III |
| III | واحد أو أكثر مما يلي: |
| | 1) خضاب <8.5 غ/دل |
| | 2) كالسيوم المصل >12 مغ/دل |
| | 3) آفات عظمية حالة متقدمة |
| | 4) إنتاج كبير للبروتين M |
| | a) IgG >7 غ/دل |
| | b) IgA >5 غ/دل |
| | c) السلاسل البولية الخفيفة >12 غ/24 ساعة |

تصنيف فرعي:
A كرياتينين المصل <2 مغ/دل
B كرياتينين المصل >2 مغ/دل

نتيجة لإفراز السلاسل الخفيفة. ويمكن للبروتينات M أن تسبب تأثيرات متنوعة بسبب خواصها الفيزيوكيماوية. وتتضمن هذه التأثيرات حدوث فرط الغلوبولينات القرية، فرط لزوجة الدم، داء نشواني، اضطرابات بالتخثر تنتج عن التفاعل بين البروتين M من جهة والصفيحات أو عوامل التخثر من جهة ثانية.

التصنيف المرحلي ثلاثي الصفوف للنقيوم هو نظام وظيفي مرتبط مع مدة البقيا (جدول 50-7). وعلى عكس أنظمة التصنيف التشريحي المستخدمة في اللفمومات والأورام الصلبة فإن تصنيف النقيوم يعتمد على فحوص سريرية (تصوير العظم الشعاعي)، وفحوص مخبرية (الخضاب، كالسيوم المصل، مستويات البروتين M في المصل أو البول، وكرياتينين المصل) والتي ترتبط مع مقدار التحميل الورمي. تتضمن العوامل التي تدل على سوء الإنذار: مرحلة متقدمة، خلال وظيفة الكلية، ارتفاع مستويات LDH، ارتفاع مستويات β2 ميكروغلوبولين والأخير هو العامل الوحيد الذي يسمح بالتنبؤ بالبقيا.

تراجع الأغلبية العظمى من المرضى بمرحلة متقدمة عرضية ويحتاجون للعلاج. في حين أن 10٪ يأتون بالمرحلة I مع سير مخاتل. وهؤلاء لا يحتاجون معالجة فورية وتتم مراقبتهم بالمعايرات الدورية لكمية البروتين M. من أجل المرضى الذين لديهم أورام مصورية مفردة عظمية أو خارج نقوية، فإن المعالجة الشعاعية الموضعية تستطيع أن تحدث هدآت طويلة الأمد وهي بالتالي المعالجة المختارة. وبالنسبة للمرضى الذين لديهم مرحلة عرضية متقدمة (II وIII) فإنهم يحتاجون معالجة كيماوية جهازية بالإضافة إلى انتباه خاص بالنسبة للعناية الداعمة. وعلى الرغم من أن مرض النقيوم غير قابل للشفاء فإن المعالجة الكيماوية الجهازية قد تزيد من مدة البقاء وتحسن بشكل كبير نوعية الحياة. يتألف العلاج العياري من جرعات من عامل مؤلكل (غالباً الـ melphalan) مع البريدنيزون، أو بدل ذلك تستخدم المعالجة الثلاثة VAD (فينكرستين، دكسوروبسين [أدريامیسین]، دريكساميثازون) والتي هي أقل سمية على الخلايا الجذعية في نقي العظم. يستجيب أغلبية المرضى للعلاج البدئي مع تراجع الألم العظمي، فرط كلس الدم، وفقر الدم، وتناقص مستويات البروتين M. في السنوات القليلة الماضية أظهر استعمال جرعات كيماوية عالية من العوامل المؤلكلة مع حقن الخلايا الجذعية المرافقة محيطياً بأنه يحسن معدل البقيا ونوعية الحياة مقارنة مع المعالجة الكيماوية بالجرعات التقليدية (العيارية). وعلى الرغم من أن هذا الإجراء غير شاف، إلا أنه يمثل خياراً علاجياً هاماً لبعض المرضى وقد وجد أنه يترافق مع سمية مقبولة في المرضى الأكبر سناً. قد يمثل زرع النقي المغاير العلاج المحتمل الوحيد الشافي للنقيوم. ولكن ترافقه مع مراضة شديدة ومعدل وفيات عالي لدى الكبار أو لدى المرضى الذين تلقوا علاجات شديدة قبل الزرع أنقص استعماله في هذا المرض.

يعالج المرضى الذين ينكسون بعد العلاج التقليدي أو الزرع بشكل نموذجي بالـ thalidomide، وهو عامل مسبب للعيوب الولادية التي حدثت في الستينات في الولايات المتحدة وولاية Kingdom، عندما استعمال هذا الدواء أثناء الحمل لضبط الغثيان. ومن ثم قادت الخصائص المضادة للأوعية الجينية antiamgiogenis لـ thalidomide إلى استعماله كعامل مضاد للسرطان، رغم أن آلية عمل الـ thalidomide في النقيوم غير واضحة، فإن ثلث المرضى الذين لديهم داء ناكس أو مستعصي تالي للزرع يستجيبون على الـ thalidomide. نادراً ما يسبب الـ thalidomide تثبيط نقوي، وله تأثيرات جانبية فريدة تتضمن، اعتلال عصبي محيطي، إمساك، وسن، وطفح. وقد تطورت مضاهئات لـ thalidomide ذات فعالية أكبر وتأثيرات جانبية أقل وهي تحت الدراسة السريرية. بالإضافة إلى الـ thalidomide، فإن إعطاء جرعات عالية من الستيروئيدات القشرية أو العلاجات التجريبية تشكل خيارات علاجية للمرضى الذين أخفق لديهم العلاج الكيماوي أو الزرع.

وتشكل العناية الداعمة تجاه الاختلاطات المتوقعة عنصراً هاماً في مقاربة هذا المرض. يمكن إنقاص ارتشاف العظم بالحقن المنتظم للباميدرونات ثنائية الفوسفات، كما ينقص من الألم والكسور المرضية. قد تحتاج الآفات العظمية ولا سيما في العظام الحاملة للوزن إلى تشعيع ملطف للتحكم بالألم ومنع الكسور المرضية. قد تقود آفات الفقرات إلى انضغاط الحبل الشوكي وبالتالي ازدياد ألم الظهر مع حدوث أعراض عصبية. ووجود أي أعراض تقترح حدوث انضغاط حبل شوكي يستوجب تقييماً فورياً باستخدام الرنين المغناطيسي للعمود الفقري، مع إجراء تشعيع موضعي للمنطقة المصابة إذا استوجبت الضرورة. من المهم تجنب السموم الكلوية، بما في ذلك حقن الصبغة وريدياً لتجنب حدوث قصور كلوي. يمكن تحسين القصور الكلوي الحاد الناتج عن توضع السلاسل الخفيفة بفصادة المصورة من خلال إحداث نقص حاد في الحمل البروتيني. ويجب أن يتلقى كل المرضى لقاحاً للمكورات الرئوية ومستدميات الانفلونزا، كما أن الحقن الوريدي

للغاما غلوبولينات قد يكون مفيداً في منع الأخماج في المرضى الذين لديهم نقص شديد في غاما غلوبولينات الدم. قد يخفف استعمال الـ EPOمن فقر الدم وينقص الحاجة إلى نقل الدم.

### فرط الغلوبولينات المناعية لفالدنشتروم

وهي خباثة على حساب اللمفومات المشبهة بالمصوريات والتي تفرز كميات كبيرة من الـ IgM. وهو اضطراب مزمن يصيب المرضى المسنين (العمر الوسطي هو 64)، ويمتلك صفات مشتركة مع اللمفوما منخفضة الدرجة، النقيوم. وعلى عكس النقيوم، فإن داء فالدنشتروم يترافق مع اعتلال عقد لمفاوية وضخامة كبدية طحالية. وعلى الرغم من أن إصابة النقي تحدث دائماً، فإن الآفات الحالة للعظم وفرط كلس الدم هي من الأمور النادرة. أهم تظاهرة سريرية لداء فالدنشتروم هي متلازمة اللزوجة الناجمة عن الخواص الفيزيائية للـ IgM وعلى عكس الـ IgG، يبقى الـ IgM مقتصراً بشكل أساسي على الحيز داخل الوعائي، وكلما ازدادت مستويات الـ IgM، تزداد لزوجة البلاسما. الأعراض الشائعة لفرط اللزوجة هي الرعاف، نزف شبكية، وذمة، تخليط ذهني، قصور قلب احتقاني. وتقريباً 10٪ من البروتينات M تملك خصائص الغلوبولينات القرية، ويأتي هؤلاء المرضى بأعراض فرط الغلوبولينات القرية أو متلازمة الراصات الباردة، والتي تتظاهرعلى شكل ازرقاق أطراف، ظاهرة رينو، وأعراض وعائية أو فقر دم انحلالي يتفاقم بالتعرض للبرد. قد يطور بعض مرضى داء فالدنشتروم اعتلال عصبي محيطي والذي قد يسبق من الناحية الزمنية ظهور التظاهرات الورمية.

إن مقاربة داء فالدنشتروم تشبه تلك الخاصة باللمفومات منخفضة الدرجة. استعمال مضاهئات النكليوزيد (2-CDA والـ fludarabine) أو عامل مؤلكل لوحده أو مع البريدنيزون يكون فعالاً في إنقاص الاعتلال العقدي وضخامة الطحال والتحكم بالذروة M. ولكن هذه الإجراءات غير شافية. فصادة البلازما فعالة جداً في الإنقاص الحاد لمستويات الـ IgMالمصلية وغالباً ما تحتاج لها منذ البداية لعلاج فرط اللزوجة. وعلى الرغم من أن تحقيق هجوع كامل أمر نادر، فإن الذين يستجيبون للعلاج يعيشون وسطياً 4 سنوات، وبعض المرضى يعيشون أكثر من عقد.

### اضطرابات الخلايا المصورية النادرة

داء السلاسل الثقيلة هو تنشؤ نادر على حساب اللمفاويات المشبهة بالمصوريات. يتميز بإنتاج سلاسل معينة ثقيلة من النمط γ، α، وَ μ. تتنوع التظاهرات السريرية بحسب نوع السلاسل الثقيلة المفرزة. يترافق داء السلاسل الثقيلة من النمط γ مع اعتلال عقد لمفاوية، إصابة حلقة فالداير، وذمة حنك، أعراض بنيوية داء السلاسل الثقيلة α والذي يعرف أيضاً بلمفوما البحر المتوسط يتميز بارتشاح لمفاوي ضمن الأمعاء الدقيقة مع حدوث إسهال وسوء امتصاص. يترافق داء السلاسل الثقيلة ميو مع CLL الداء النشواني البدئي هو مرض جهازي يتميز بتوضع سلاسل الغلوبولينات المناعية الخفيفة في الأعضاء والأنسجة المجاورة مما يؤدي إلى مجموعة من الأعراض الناجمة عن القصور في تلك الأعضاء. ومن الاختلاطات الشائعة حدوث قصور قلب احتقاني، تأهب للنزف، المتلازمة النفرزية، اعتلال أعصاب محيطية. يستجيب الداء النشواني البدئي بشكل ضئيل للعلاجات المستخدمة في النقيوم. وقد سجلت نتائج مشجعة بإعطاء معالجة كيماوية بجرعات عالية مع زرع الخلايا الجذعية الذاتي، خصوصاً إذا عولج المريض في الفترة قبل ظهور خلل نهائي مهم في وظيفة الأعضاء مثل اعتلال العضلة القلبية.

## الاضطرابات الخلقية والمكتسبة في وظيفة اللمفاويات

هناك مجموعة من الاضطرابات الخلقية التي تؤثر في وظيفة أو نضج اللمفاويات مؤدية إلى حدوث عوز مناعي. الاضطرابات المكتسبة في وظيفة اللمفاويات أكثر شيوعاً من الاضطرابات الخلقية. والخمج بالـ HIV هو أهم مرض يؤدي إلى عوز مناعي مكتسب وقد نوقش في الفصل 108. المرض المخموجين بالـ HIV هم على خطورة كبيرة لإصابتهم بالـ NHL، NHLS الحادثة لمرضى HIV هي نسجياً بائية الخلايا عدوانية منتشرة، متضمنة اللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة، ولمفوما بوركيت تترافق كثيراً مع EBV، وهي غالباً في مرحلة متقدمة (المرحلة III أو IV)، مع ظهور مواقع خارج عقدية. مرضى HIV المصابين بالـ NHL هم قابلين للشفاء بقوة بالمعالجة الكيماوية متعددة الأدوية المستخدمة في علاج أنماط الـ NHL في عموم الناس. بالإضافة إلى أن معالجة الخمج بالـ HIV بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة عالية الفعالية قد حسنت من نتائج وإنذار المرضى المخموجين بالـ HIV المرافق لـ NHL.

المرضى الذين يخضعون لزرع أعضاء مغاير يحتاجون لأدوية كابتة للمناعة (سيكلوسبورين، التاكروليمس، الآزايتوبرين، الستيروئيدات القشرية، الميتوتريكسات) لمنع تفاعل الطعم تجاه المضيف في حال زرع النقي أو لمنع رفض العضو في حال زرع الأعضاء الصلبة. قد تسبب هذه الأدوية ضعفاً شديداً في وظيفة الخلايا التائية مع حالة مرافقة من عوز المناعية المكتسب. ويكون متلقوا الأعضاء المزروعة عرضة لحشد من الأخماج الفيروسية والطفيلية. بالإضافة إلى أن المرضى الذين تلقوا أدوية مثبطة للمناعة قوية هم على خطورة عالية لتطوير اضطراب لمفاوي تكاثري (الاضطراب اللمفاوي التكاثري التالي للزرع [PTLD]) الذي يستطيع أن يسلك من الناحية السريرية سلوك اللمفوما العدوانية. تتميز PTLD في الاضطراب اللمفاوي التكاثري المرافق لـ EBV بوجود تعداد من الخلايا البائية متعدد الأشكال أو وحيدة الشكل والتي قد يكون أحادية النسيلة أو متعددة النسائل. يتم تدبير المرضى الذين يطورون PTLD بإنقاص جرعات الأدوية المثبطة للمناعة ما أمكن، وهذا الإجراء وحده سوف يكون له أثر في إنذار PTLD لدى نصف المرضى تقريباً. وتجنب الحاجة للمعالجة السامة للخلايا. يمكن تدبير المرضى الغير مرشحين لوقت التثبيط المناعي

بسبب رفض الطعم المخالف، أو الذين لا يستجيبون لهذا الإجراء بالـ rituximab وحده أو بإشراكه مع المعالجة الكيماوية.

## الاضطرابات الخمجية

تلعب اللمفاويابت دوراً أساسياً في الاستجابة التلاؤمية تجاه الأخماج. وقد تتظاهر هذه الاستجابة سريرياً بزيادة في اللمفاويات في الدم المحيطي (فرط اللمفاويات التفاعلي. مع ضخامة عقد لمفاوية. وفرط اللمفاويات التفاعلي هو دائماً عديد النسيلة وعادة ما تكون هناك سيطرة للتائيات. ومن السهل تمييزها عن التنشؤات البائية وحيدة النسيلة. تترافق بعض الأخماج بشكل نموذجي مع فرط اللمفاويات (مثل: داء وحيدات النوى الخمجي المرافق لـ EBV، CMV، داء المقوسات لدى أسوياء المناعة، التهاب الكبد الفيروسي). تعد ضخامة العقد اللمفاوية سواء كانت موضعية/منطقية أو معممة من التظاهرات الشائعة للأخماج (انظر اللوحة 50-1). قد يكون تضخم العقد اللمفاوية مفاجئاً ومترافقاً بألم. وفي معظم الحالات تكون الضخامة العقدية تفاعلية ولا يمكن زرع العضية المسؤولة عن العقدة. وفي حالات أخرى (مثل التدرن، مرض فطري). يمكن تحديد العضية المسؤولة بالزرع أو بالملونات المناسبة لنسيج العقدة اللمفية. وتؤكد خزعة العقد بشكل عام الطبيعة غير التنشؤية للحدثية الخمجية، حيث تظهر بنية طبيعية للعقدة وللخلايا مع غياب المجموعات وحيدة النسيلة من الخلايا اللمفاوية.

### آفــــاق مســــتقبلية

- من المحتمل أن يأتي التقدم الكبير في فهم أدواء التكاثر اللمفاوي من الدراسات الجزيئية مثل تحليل DNA المستخدم لإيجاد خصائص تعبير المورثة في الخلايا الخبيثة. مثل هذا التحليل سوف يساعد في تنميط أدق لأدواء التكاثر اللمفاوي سيساعد في تحديد الإنذار والاستجابة للمعالجة. مثل هذه المعطيات متاحة الآن في الشكل المحدود من اللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة وCLL. إن فهم خصائص تعبير المورثة الفريد لداء معين سوف يزود بأهداف إضافية للعلامات المعتمدة على الدواء وعلى المناعة.
- إن ورود الأضداد وحيدة النسيلة الوهمية chimeric البشرية الموجهة إلى CD20 قد غير من معالجة بعض اللمفومات، والأضداد للمستضدات الخلوية السطحية الأخرى المتضمنة الأضداد الموسومة بالأشعة، هي قيد التطوير.
- من أجل النقيوم المتعدد، هناك أدوية عديدة قيد التطوير حاليا أظهرت فعالية كافية للمرضى المستعصين، متضمنة thalidomide analogues ومثبط الـ proteosome ps-341.
- من أجل الزرع المخالف، إن إنقاص شدة شروط التكييف قد حسن من العلامات العلاجية لهذا الإجراء كعلاج شاف لمرضى اللمفوما والنقيوم المتعدد.

VIII 51 الفصل

# الإرقـــــاء الطبيعـــــي

يمثل الإرقاء الطبيعي توازناً فيزيولوجياً بين طلائع التخثر والعوامل المضادة للتخثر بما يحافظ على جريان السائل الدموي وسلامة البنى الوعائية. إن الأذية الوعائية تؤدي إلى بدء عملية التخثر بهدف إنتاج سدادة ليفية صفيحية موضعة لمنع فقدان الدم يلي ذلك عدة آليات تقود إلى احتواء هذه الخثرة. التئام الجرح. انحلال الخثرة. ثم إعادة توليد النسيج وتشكيلها. تحصل كل هذه الأعمال في الأشخاص الأصحاء في استمرارية وبنمط متوازن بحيث يتم احتواء النزيف مع بقاء الأوعية مفتوحة لإيصال جريان دموي كاف مناسب للعضو المرافق وعندما تتعطل واحد أو عدة آليات من تلك بسبب ما كخلل مورثي أو اضطراب مكتسب فإن الإرقاء الشاذ سينتج عنه إما مضاعفات نزفية أو صمات خثرية.

إن الجريان الدموي في الجهاز الوريدي والشريان متباين ويهيئ بالتالي احتياجات مختلفة من الجهاز التخثري. ففي حال وجود أذية صغيرة نسبياً في الشرايين المتعرضة للضغط يمكن أن يحدث وبشكل سريع فقدان كبير للدم. لذلك فإن الاستجابة التخثرية في هذه الشرايين يجب أن تكون قادرة على احتجاز هذا النزيف بسرعة. الصفيحات لها دور أساسي وحيوي في هذه الاستجابة فهي تحتوي هذا النزيف بسرعة ومن ثم تضيف سطحاً فعالاً لتوضع وتسريع تشكل الليفين والذي من شأنه أن يحدث لإرقاء لاحقاً. أما في الدوران الوريدي فيحدث العكس إذ أن معدلات جريان الدم الضعيفة هنا ينتج عنها نزيف خفيف مما يجعل للصفيحات هنا أهمية أقل وتصبح العملية الأهم في التحكم بتوازن الإرقاء الوريدي هي نسبة تشكيل أو توليد الترومبين. هذه الاختلافات تحظى باهتمام بالغ على صعيد المواد المضادة للتخثر المستعملة ضمن هذه الإعدادات والتي منها العامل المضاد للصفيحات مثل الأسبرين لمنع حصول خثرة شريانية إكليلية والتداخلات المعتمدة على مضادات الترومبين مثل الهيبارين والوارفارين من أجل الوقاية من التهاب وريد خثري عميق.

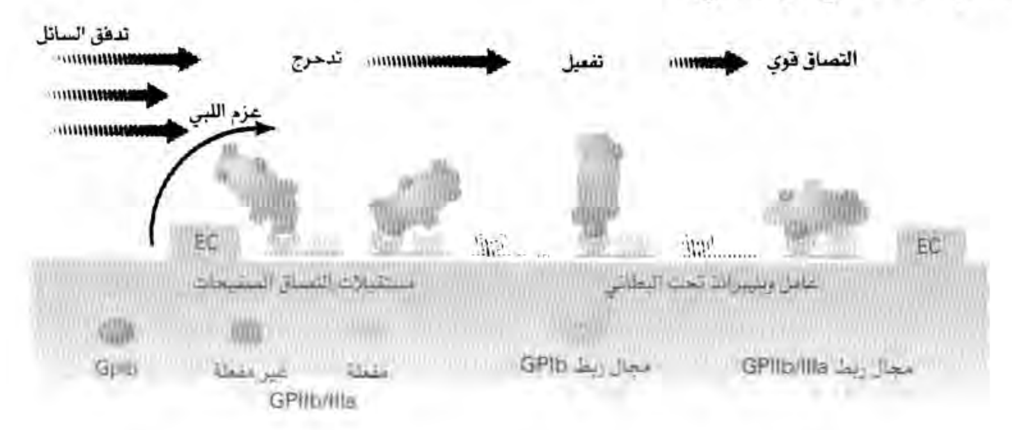
يناقش هذا الفصل ويفصل بشكل مختصر فيزيولوجياً الإرقاء الوعائي. متضمناً التوازن الطبيعي بين الوظيفة المعتادة للتخثر والوظيفة المهيئة للتخثر للجدران الوعائية الدموية وكذلك فيزيولوجياً الصفيحات والتفاعلات المتداخلة للمستقبلات الرابطة الهامة والحيوية في الإرقاء وكذلك العمليات والآليات عالية التعقيد والدقة والتي تتضمن شلال التخثر.

## فيزيولوجياً الجدار الوعائي

تعمل الخلايا البطانية الوعائية (Ecs) كحاجز يحتوي الدم ويمنعه من التماس مع المحتويات تحت البطانية ذات القدرة الكبيرة على توليد الخثار. بالإضافة إلى ذلك. فإن للتماس الطبيعي مع الخلايا البطانية وظائف قوية مضادة للتخثر بالإضافة إلى أنها تفرز البروستاسيكلين وأوكسيد الآزوت وأنظيم (ADP ase) ومفعل البلاسمينوجين (انظر الجدول 51-1). البروستاسيكلين وأوكسيد الآزوت لديهما آلية مزدوجة لمنع التخثر فكلاهما يؤثر على الخلايا العضلية الملساء لتحريض التوسع الوعائي وبذلك فهما يزيدان الجريان الدموي ويقللان من التماس الصفيحي مع الجدار الوعائي. وفي نفس الوقت فإن البروستاسيكلين وأوكسيد الآزوت يفرزان إلى المجرى الدموي حيث يعززان توليد (AMPC) ضمن الصفيحات وبذلك يثبطان التفعيل الصفيحي والتجمع الصفيحي.

على أية حال فإنه عندما تتخرب الخلايا البطانية أو تتفعل فإن التوازن بين الوظائف التخثرية ينزاح فوراً ليميل نحو وضع قبيل تخثري. يتواسط هذه الوظيفة الخلايا البطانية نفسها واللحمة تحت البطانية والتي تتعرى وتتكشف بعد الأذية الوعائية. تعبر الخلايا البطانية المفعلة من خلال سطحها بتشكيل جزيئات الالتصاق التي تتضمن (P- selectin, E- selectin) بيتا 1- انتغرين، بيتا 2- انتغرين، جزيء الالتصاق الصفيحي البطاني، 1 .. وعامل فون ويليبراند (انظر الجدول 51-1). تتوضع هذه البروتينات على سطح الخلايا البطانية وتحرض الالتصاق الصفيحي وتتواسط هجرة الكريات البيض إلى النسيج. قد تربط اللحم المكشوفة عامل فون ويليبرند (الشكل 51-1) وتحتوي أصنافاً أخرى لاحقة طليعة للخثرة وتتضمن: ThrombosPandin و fibronectm و collagen. هذه الوظيفة الثنائية لهذه البروتينات (كمفعلة للصفيحات وكجزئيات رابطة من أجل احتجاز الصفيحات وخاصة تلك التي يمتلكها الكولاجين الذي هو مشابه صفيحي قوي تسبب إجبار الصفيحات على إفراز الحبيبات الكثيفة وكذلك تسبب تعبير هذه الصفيحات الذي يتضمن تكوين جزيئات رابطة مثل البروتين السكري IIb/IIIa (GPIIb, IIIa، انظر فيما بعد). إن أذية الخلايا البطانية تكشف عن وسيط هام آخر في طليعة التخثر ألا وهو العامل النسجي (TF) الذي يعبر عنه بشكل أساسي بواسطة الخلايا العضلية الملساء تحت البطانية وصانعات الليف. وكما هو ملخص في الشكل 51-2.

يظهر بأن البادئ الأساسي لجهاز التخثر الذواب والذي ينتج عنه تشكل خثرة ليفية نهائية هو العامل النسيجي. هذه الخصائص المهيئة للتخثر التي تمتلكها الخلايا البطانية EC واللحمة تحت البطانية تتضمن سد الثغرة الناجمة عن الأذية البطانية السليمة المحيطة بالأذية خصائص مضادة للتخثر (الجدول 51-1)، بحيث تمنع امتداد الخثرة الدموية إلى ما بعد منطقة الأذية فتقي بذلك من تخثر كامل الوعاء. يمكن ان تكون الوظائف المضادة للتخثر هذه متأصلة كما لوحظ سابقاً مع البروستاسيكلين وأوكسيد الآزوت في الحالة الطبيعية أو يمكن أن تنشأ من الأذية الوعائية وشلال التخثر نفسه. إن الترومبين المكون مكان الأذية البطانية أو التخثر ينتشر ويرتبط مع الخلايا البطانية الطبيعية حيث يربط مع الترومبوموديولين السطحي. وعندما يرتبط معه يعمل الترومبين كبادئ للجهاز المضاد للتخثر أكثر من كونه عامل ذواب أولي مهيء للتخثر. ومن ثم يحول المعقد ترومبين. ترومبوموديولين البروتين C إلى شكله المفعل (APC) والذي يثبط بارتباطه مع متممة الأنظيمي. البروتين S. العوامل: الثامن المفعل والخامس المفعل




**الشكل 51-1**. إن تفاعلات الالتصاق تنتج اتصالاً صفيحياً ثابتاً مع العامل فوق ويليبراند تحت البطاني (vwf) وإن الارتباط البدئي بين البروتين السكري Ib ورابطه في العامل فوق ويليبراند سريع ولكنه ذو نصف عمر قصير. والنتيجة هي حركة متدحرجة من عزم التدوير الناجم عن الدم الجاري. تنتج التفاعلات المتبادلة بين البروتين السكري Ib والعامل (vwf) إشارات عبر غشائية تفعل الصفيحات وتحول البروتين السكري IIb/IIIa إلى شكل يمكنه الارتباط مع الآرجنين ـ غليسين أسبارتات (RGD) التابعة له على العامل (VWF). وهذا الالتصاق الثانوي تقريباً غير عكوس ويقوم بإرساء الصفيحات على تحت البطانة المكشوفة بالأذية (EC) الخلية البطانية.

## فيزيولوجيا الصفيحات

تعمل الصفيحات كمنصة ذات قاعدة خلوية من أجل الإرقاء إذ تتواسط مستقبلات الغشاء الصفيحي عملية التخثر الأولي وتسمح للصفيحات أن ترتبط مباشرة مع البطانة وتحت البطانة في مواقع التآذي. ويسبب هذا الالتصاق الصفيحي إشارات عبر غشائية من خلال المستقبلات السطحية فيحرض على التفعيل الصفيحي ويعمل كوظيفة مهيئة للتخثر من خلال: تغيير موضع المستقبلات على سطح الغشاء، تغيير بنية المستقبل وتحرير المحتويات الحبيبية، وكشف الفوسفولبيدات الغشائية عندئذٍ يخدم السطح الصفيحي المهيئ للتخثر كمنصة لتجمع آلة الشلال التخثري وتكوين الترومبين الذي يعمل على: 1. التلقيم الراجع للصفيحات والشلال التخثري لتضخيم الاستجابة المهيئة للتخثر. 2. إنتاج الفيبرين ليقدم بشكل ثانوي تخثراً أطول أمداً. أخيراً تساعد الصفيحات على تثبيت وتوحيد الخثرة وحمايتها من التحلل الفيبريني بوساطة مساهمة العامل الثالث عشر وكذلك الصفيحي الرابع على الترتيب في بيئة التخثر (الجدول 51-2).

الصفيحات الجائلة في الدوران هي خلايا غير منواة يتراوح قطرها بين 2-4 ميكرومتر وحجمها بين (6-11 فمتولتر). تشتق الصفيحات من سيتوبلاسما خلية الميغاكاربوسيت بعد زمن نضج يصل إلى أربعة أيام. وبعد أن تتحرر في الدوران تبقى حية لـ 7-10 أيام ثم تزول من الدوران بسبب الشيخوخة والصيانة الطبيعية لسلامة بنية الأوعية. ومن أجل الأخير. تكون حوالي (7100 صفيحة/ميكروليتر) محتاجة في كل يوم في حال كانت البنى الوعائية سليمة ولم تتفتح كما يحدث أثناء الجراحة ولم تكن هناك شدات إضافية تسبب استهلاكاً إضافياً بالصفيحات كما يحدث في الخمج على سبيل المثال. إن تعداد الصفيحات الطبيعي يتراوح بين 50.000 و450.000/ميكروليتر ومع تعداد صفيحات بهذا المجال ووظيفة صفيحية طبيعية فإن زمن النزف الطبيعي والذي يقيس الوظيفة الصفيحية يكون أقل من 8 دقائق.

الجدول 51-1. الخصائص التخثرية للخلايا البطانية

| المهيئة للتخثر | المضادة للتخثر |
|---|---|
| الكولاجين | التوسع الوعائي |
| العامل VIII | ADP ase |
| الفيبرونيكتين | كبريتات الهيبارين |
| انتيغرنس integrins | أوكسيد الآزوت |
| جزئـي الارتبـاط الصفيحـي البطاني -1 | البروستاسيكلين |
| سلكتين (P,E) | الترومبوموديولين |
| عامل فون ويليبراند | مثبط طريق العامل النسيجي |
| التقلص الوعائي | منشط طليعة البلاسميد النسيجي |

(Vα, VIIIa) ليمارس بذلك تنظيماً تثبيطياً لتكوين المزيد من الترومبين (الشكل 51-3). بالإضافة إلى ذلك فإن الإفراز المعتاد المفعل البلاسمينوجين النسيجي من قبل الخلايا البطانية (t-PA) والذي هو البادئ الأولي لتحلل الليفين، يحول البلاسمينوجين إلى البلاسمين (الانظيم المفعل) الذي يحلل الخثرات الفبرينية المتشكلة. إن اكتشاف أن (PA-+) يجب أن يرتبط مباشرة مع الخثرة ليعبر عن فعاليته بشكل كامل يساعد في تحديد الاستجابة المحللة للفبرين في مناطق تشكل الخثرة تفرز الخلايا البطانية أيضاً ( ADP asc) الذي يحلل ADP المتحرر من قبل الصفيحات مما ينتج عنه تثبيط التفعيل الصفيحي الإضافي وتجنيد صفيحات عديدة وبذلك يتحدد امتداد الخثرة. وأكثر من ذلك، فإن الخلايا البطانية تحرر مثبط طريق العامل النسيجي (TEPI) والذي هو مثبط فعال للطريق الخارجي المهيئ للتخثر وبدرجة أقل للعامل العاشر الفعال (Xa)، (TEPI) يشكل معقدات مع العامل العاشر المفعل وكذلك العامل TF لتثبيط فعاليتهما ولتثبيط تشكل الترومبين. إن التوازن بين الوظيفة المهيئة للتخثر والوظيفة المثبطة للتخثر الوعائيتين تنظم وتحدد مكانياً فعالية الصفيحات والعوامل المخثرة الذوابة.

**الشكل 51–2**. شلال التخثر: السبيلين الداخلي والخارجي متقاربان نحو طريق قبيل تخثري مشترك ينتج منه تشكل الترومبين وتشكيل الخثرة الليفية. إن إمكانية الترومبين لتضخيم تشكيله الذاتي بوساطة التلقيم الراجع الإيجابي على العامل المحرض على التخثر والمشروح بوساطة الخطوط المنقطة. (HMWK): طليعة الكينين ذات الوزن الجزيئي العالي (كينيوجين). (PK): طليعة الكاليكرين. (TF): العامل النسيجي.

**الجدول 51–2**. الخصائص الصفيحية المهيئة للتخثر

**التفاعلات ربيطة مستقبل المحفزة على الالتصاق**

البروتين السكري (GP1b/Ix) مع العامل فون ويليبراند البروتين السكري (GPIIb/ IIIa) مع الفيبرينوجين والبروتين السكري (GPIIb/ IIIa) مع العامل فون ويليبراند.

البروتين السكري (GPIa/ IIa) مع الكولاجين P- selectin مع البروتين السكري 1- الرابط.

**التفاعلات رابط مستقبل المتواسطة بالتفعيل**

GPV مع الترومبين.

GPV: مع الكولاجين.

**البروتينات الحبيبية. α المفرزة**

الجزيئات الرابطة (فيبرينوجين، فيبرونكتين، ترومبوسبوندين، فيبرونكتين، وعامل فون ويليبراند).

الأنظيمات (α2- anti plasmin، العوامل XI, VIII, V) مضادات الهيبارين (العامل الصفيحي الرابع).

**مشابهات الحبيبات الكثيفة المفرزة**

ADP: سيروتونين.

**العامل المصوري XIII المفرز**

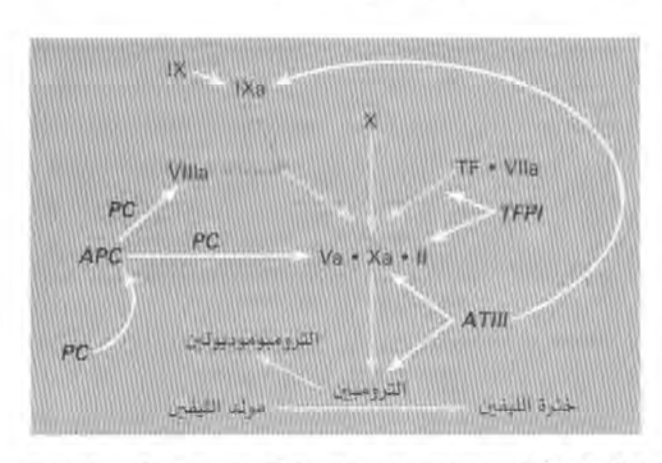
**المكونات الغشائية.**

تشكيل الترومبوكسان A2، تعبير الفوسفاتيديل سيرين.

GP بروتين سكري (α2-B3) GPIIb/IIIa = CD4 ،GP1b/1X = CD42 ،CD29 = GPIa/IIa، P- Selectin = CD62P، P- Selectin GP Ligands = CD162.

يبقى زمن النزف عادة طبيعياً دون أن يتطاول في حال نقص الخلايا الخثرية لوحدها إلا بعد أن يصل تعداد الصفيحات إلى أقل من 100000/ميكروليتر. وعلى أي حال فإن زمن النزف لا يعود بإمكانه التفريق بين النزف الحاصل نتيجة نقص الخلايا الخثرية وبين ذلك الحادث عن سوء الوظيفة الصفيحية التي تعمل على التصاق الصفيحات مع جدران الأوعية في حال كان تعددا الصفيحات أقل من 100.000/ميكروليتر.

إن التفاعل المتبادل بين الصفيحات والجدار الوعائي يفهم بوضوح أفضل ما يمكن في السرعات العالية للجريان الدموي في الدوران الشرياني. إن العلاقة بين البنية الوعائية والدم الجاري (كما هو موضح في الجانب الأيسر في الشكل (51-1)، تحدث صفائح متوازية من الدم المتحرك بسرعات مختلفة فالدم الأقرب إلى الجدار الوعائي يتحرك ببطء أشد من ذاك الذي في مركز الوعاء.




**الشكل 51–3**. السبيل الداخلي المضاد للتخثر. يتم تثبيط تفعيل التخثر بوساطة مضاد الترومبين الثالث (ATIII) وتثبيط يثبط العامل العاشر المفعل Xa والترومبين وبواسطة تثبيط طريق العامل النسيجي TF PI وحصار العامل العاشر المفعل والمركب TF- VIIa. المعقد بين الترومبين والترومبو موديولين يفعل البروتين C ← (APC) الذي يتحد مع البروتين S (PS) ليقسم ويثبط العوامل (VIIIa, IVa). خثرة الفيبرين متحدة مع مفعل البلاسمينوجين النسيجي تحرض على تشكل البلاسميد. وعندها يقوم البلاسميد بتحليل وتفكيك خثرة الفيبرين المتشكلة إلى ببتيدات فيبرينية منحلة.

إن مقدار هذا التوتر الارتباطي يتناسب عكساً مع قطر الوعاء بمستويات حددت تغيراتها بين 500/ثا [1] في الشرايين الكبرى إلى 5000/ثا[-1] في الشرينات الصغرى فمقدار التوتر الارتباطي عند سطح الصفيحة التقلبية العصيدية عندما يكون هناك تضيق معتدل فيها يصل إلى 50% من قطر الوعاء يتراوح بين (3000-10000/ثا[-1]) مع قوة ارتباط متعاظمة في التضيقات الأشد سريرياً. إن سرعة جريان الدم العالية في الشرايين تعاكس الميلان نحو تشكيل خثرة عن طريق ما يلي: (1) تحديد الوقت المسموح للتفاعلات المهيئة للتخثر لكي تحصل. (2) إحداث اضطراب بالخلايا والبروتينات الغير ملتصقة بقوة مع الجدار الوعائي. على أي حال عندما يتأذى الجدار الوعائي ويحصل النزف فإن الصفيحات تستطيع بسرعة وبشكل حاسم أن تستجيب للنقص الحاصل في تكامل البطانة بينما تقاوم في نفس الوقت ميلانها للسقوط في الجريان الدموي وانجرافها به.

واحد من القوى الداعمة للجاهزية الصفيحية للالتصاق مع الجدار الشرياني هي التوزع أو التفرق الشعاعي. فالخلايا الكبيرة والكريات البيض والحمر تميل لتجتمع في مركز الوعاء حيث تكون قوة الارتباط أضعف ما يكون، وهذه العملية تدفع الصفيحات الأصغر بشكل فعال نحو الجدار الوعائي وتوضعها بشكل مثالي لتستجيب لمتطلبات الإرقاء هذا الجريان المعتمد على الحجم يمكنه أيضاً أن يفسر القدرة (المتناقضة ظاهرياً) التي يملكها نقل الكريات الحمر في إبطاء أو إيقاف النزيف بوساطة بتصحيح فقر الدم الشديد. هذا الأثر يوضح أيضاً أهمية الصفيحات في التخثر الشرياني، فالتناقض في التعداد الصفيحي أو الوظيفة يمكن أن يترافق مع نزوف شريانية كارثية. وعلى العكس فإن قوى الترابط الأقل الحاصلة في الدوران الوريدي تسمح بحركة خلوية أكثر عشوائية وبالتالي وقت أكبر لحصول التفاعلات التخثرية مما يجعل الحد الأدنى من التعداد الصفيحي وجودة الوظيفة الصفيحية وبالتالي أقل احتياجاً. في حال كان الجريان الدموي ذو سرعة كبيرة في منطقة نزف شرياني فإنه يتوجب على الصفيحات أن تتفعل وتلتصق مع الوعاء المتأذي في الحال تقريباً أي بأسرع ما يمكن. توجد في الطبقة تحت البطانية جزيئتان لهما أهمية كبيرة وحيوية في هذه العملية وهما:

العامل فون ويلبرند والكولاجين. إن التحكم بالنزيف في الأوعية التي فيها قوى توتر ارتباطي أكثر قوة يعتمد اعتماداً مطلقاً على وجود وظيفة العامل فون ويليبراند. العامل فون ويليبراند هو جزيء كبير يصنع بالخلايا البطانية والميغاكاريوسيت (Mega karyocytes) ويتكوثر في الدم ليصنع مجالاً من الحجوم لعديد القطع هذا. إن الأشكال عديدة القطع الأضخم من العامل فون ويليبرند تفقد حركتها بالتصاقها مع تحت البطانة المكشوفة وهي ترتبط مع مستقبل الغليكوبروتين GPIb على سطح الصفيحة كاستجابة لقوى الارتباط العالية (انظر الشكل 51-1). وتكون هذه العملية سريعة جداً ولكن الارتباط الأقل ألفة الذي يجعل الصفيحات تبطئ حركتها ولكن ذات التصاق ضعيف مع الطبقة تحت البطانية. ثم إن الصفيحات التي لن يدوم بقاؤها جائلة بالدوران وإنما عوضاً عن ذلك تتشقلب على الطبقة تحت البطانية. إضافةً إلى ازدياد قوى التوتر الارتباطية الذي يحدث مترادفاً مع إنتاج الإرشادات عبر الغشائية بواسطة التفاعل بين العامل فون ويليبراند والبروتين السكري Ib (GP Ib) المؤدي لتشكيل المعقد (GPIb- VWF) كل ذلك ينجم عنه فقدان في الشكل القرصي الطبيعي للصفيحة وكذلك ينتج تغيرات ثابتة في المستقبل الصفيحي الآخر GPIIb/IIa. إن البروتين السكري المفعل (GPIIb/IIIa) يرتبط الآن مع مولد الفيبرين أو مع عديدات قطع العامل فون ويليبراند الكبرى. عند منطقة مأخوذة من موضع ارتباط الـ GPI. إن هذا الارتباط الثانوي هو تفاعل اكثر ألفة من الرابطة (GPIb-VWF) ويؤمن ارتباطاً أكثر ثباتاً للصفيحات على الطبقة تحت البطانية.

في معدلات قوة الارتباط الأكثر اعتدالاً يدعم الارتباط (GPIb-VWF) بوساطة ارتباط الصفيحات مع الكولاجين تحت البطاني. وهذه الخاصية الالتصاقية التي تمكن من احتجاز الصفيحات بربطها مع (GPIa/IIa). انظر الجدول 51-2). وبذلك فإن العامل فون ويليبراند والكولاجين تحت البطانيين يعملان بانسجام وتوافق لإطلاق التصاق الصفيحة مع سيطرة عامل الكولاجين هو الوحيد في كونه تستطيع إرساء الصفيحات في موقع واحد بالارتباط مع البروتين السكري (GPIa/IIa) وأيضاً في كونه يستطيع تفعيل الصفيحات في موقع آخر بالارتباط مع البروتين السطحي الصفيحي (GPV1). إن الغياب الخلقي لأي من مستقبلات الالتصاق الصفيحي (GPV1, GPIIb IIIa) و(GPIb, GPIa/ IIa) ينجم عنه خلل تخثري كبير وهام قابل للإصلاح والشفاء بنقل الصفيحات فقط. وبشكل مشابه فإن نقص عامل ويليبراند (VWF). خصوصاً الأشكال عديدة القطع الضخمة يمكن أن يهيئ للنزف. إذاً حالما ترتبط طبقة من الصفيحات إلى موقع النزف فإن عامل فون ويليبراند يرتبط مع (GP Ib) الموجود على الطبقة الصفيحية الأكثر سطحية مما يخدم في استدعاء المزيد من الصفيحات من الدم الجاري إلى السدادة الصفيحية النامية. تقع الصفيحات المرتبطة عندئذ تحت وطأة سلسلة من العمليات المعتمدة على بعضها البعض والتي يشار إليها مما يسمى (التفعيل). يملك التفعيل الصفيحي خمس تأثيرات أساسية كبرى: (1) تحريري موضعي للروابط الأساسية في تثبيت اللحمة الصفيحية. الصفيحية. (2) استمرار استدعاء المزيد من الصفيحات. (3) تقبض وعائي للشرايين الصغيرة لإبطاء النزيف. (4) تحديد وتوضع وتسريع عملية تشكيل الفيبرين المرافق للصفيحات. (5) حماية الخثرة من التحلل الفيبريني. إن أسس السدادة الصفيحية وهي اللحمة: صفيحات - روابط - صفيحات مع الفيبرينوجين وعامل فون ويليبراند تخدم كلها كجسور ارتباط.

(الشكل 51-4). فكلا العاملين الفيبرينوجين وفون ويليبراند مخزنان في الحويصلات αضمن الصفيحات غير المفعلة وهي تتحرر عند حدوث عملية التفعيل وكلاهما يمكن أن يرتبط مع مستقبل البروتين السكري (GPIIb/IIIa) على سطح كل من صفيحتين وتربطهما معاً. وكما ذكر سابقاً فإن البروتين السكري الصفيحي (FPIIb/IIIa) يعاني من تغير بنيوي معتمد على الكالسيوم يسمح له بالارتباط مع الموقع الذي يحتوي على حموض أمينية بالترتيب. أرجنين غليسين أسبارتات (RG1) الموجودة سواء على العامل فون ويليبراند أو مولد الفيبرين. إن كل جزيء فيبرينوجين يمتلك موقعي (RGD) على نهاياته القطبية. وكذلك فإن الأشكال عديدة القطع والأكثر من العامل فون ويليبراند لديها عدة مواقع (RGD). وإن كل هذه المواقع قابلة للارتباط مع البروتين السكري (GPIIb/IIIa) المعتدل بنيوياً وكذلك خلف لحمة الصفيحة. ربيطة الصفيحة. إن الـ GPIIb/ IIIa هو البروتين السكري الأكثر وفرة على سطح الصفيحات إذ يوجد تقريباً 50000 نسخة منه على سطح الصفيحات غير المفعلة. إضافة غلى مستقبلات (GPIIb/ IIIa)، إضافية في السيتوبلاسما. القابلة للانتقال غلى السطح عقب التفعيل. إذاً: يتم استدعاء الصفيحات أيضاً وعندها تدخل في تسليخ أو لصق السدادة الصفيحية بواسطة مشادات موضعية (كولاجين، أدرينالين، ترومبين). وبوساطة تحرير الصفيحات للمشادات agonists إلى الفضاء الصفري المحلي. وكما لوحظ سابقاً، فإن كلا الكولاجين والترومبين يتفاعلان مع مستقبلاتهما الخاصة على الصفيحات ليقومان بتفعيل الصفيحات بشكل قوي. بالرغم من أن الأدرينالين ولوحده ليس مشاداً صفيحياً قوياً، فإن تفعيل المستقبل الصفيحي ذو الفعل الأدينرجي ألفا يجعل الصفيحات عرضة للتفعيل المتزامن حتى من قبل الشادات الضعيفة نسبياً مثل ADP وإن المركبات المفعلة المتحررة مباشرة من الصفيحات تتضمن الترمبوكسان A2 والذي يتشكل في السيتوبلاسما بعد انقسام حمض الأراشيدونيك بواسطة سبيل السيكلوأوكسجيناز ومن ثم يتحرر إلى بيئة الخثرة.

يعمل الترمبوكسان A2 كمشاد صفيحي وكمقبض وعائي ومن ثم يتحطم بسرعة إلى المنتج الساكن الجامد، الترمبوكسان B2. إن فعالية السيكلوأوكسجيناز (COX-1) يمكن تثبيطها بشكل غير عكوس بواسطة الأسبرين وبذلك تحصر تشكيل الترومبوكسان A2 طيلة حياة تلك الصفيحات المتأثرة بالأسبرين. لقد اعتقد سابقاً أن الأسبرين يحصر تركيب البروستاغلاندينات عبر أستلة COX-1 غير عكوسة لبقية serine النوعية، ولكن أظهرت المعطيات الحديثة أن serine residue ليس الموقع الفعال لـ COX-1. الطريقة الأخيرة لوظيفة الأسبرين تقترح أن الأسبرين يرتبط بشكل غير عكوس مع السيرين ويسبب إعاقة للموقع الحقيقي الفعال. تصالب جزيئة التيروزين من الـ serine residue. لا ترتبط مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية (NSAIDs) بالسيرين بواسطة الأستلة. بدلاً من ذلك فهي ترتبط بشكل عكوس وتنافس على موقع catalytic tyrosine الفعال. وعلى عكس الأسبرين تعتمد تأثيرات NSAID المضادة للصفيحات على مستويات الدواء في البلاسما.

هناك مشادات صفيحية أخرى تتحرر إلى السائل خارج الخلوي التحام الحويصلات الكثيفة والحويصلات ألفا مع الغشاء الصفيحي ذو الأقنية، والنتيجة هي إطراح لمحتويات الحويصلات فالحويصلات الكثيفة تحتوي على السيروتونين الذي كما في الترومبوكسان A2 تعمل كمشاد صفيحي وكمقبض وعائي إضافة إلى مكون آخر موجود في الحويصلات الكثيفة وهو (ADP) الذي يعمل كمشاد صفيحي فقط وبشكل خاص من دون خصائص مقبضة للأوعية (انظر الجدول 51-2). إن أهمية التحفيز الذي يقوم به كل من السيروتونين والترومبوكسان A2 من أجل التقبيض الوعائي لم يتوضح بشكل كامل بعد. على أية حالة فإن التقبض الوعائي بإنقاص قطر الوعاء يمكن أن يزيد توتر الارتباط وبالتالي يسرع الإمداد الصفيحي إلى موقع الأذية. إن أهمية إفراز محتويات الحويصلات الكثيفة في الحفاظ على الإرقاء دعم وبرهن من خلال النزف الشديد الذي يرى في النقص الخلقي للحويصلات الكثيفة (مثال ذلك متلازمة Hermansky- Pudlak) وبذلك فإن التحفيز الصفيحي يخدم في تضخيم الالتصاق الصفيحي، كما نوقش مؤخراً في تحسين السطح الصفيحي ليصبح مثالياً لأجل الفعالية الفيبرينية المولدة للتخثر بواسطة التفاعلات مع الشلال التخثري.

## شلال التخثر:

يتميز شلال التخثر بتفعيل مستمر ومتوازن لعوامل التخثر واجتماع متناسق للمعقدات الأنظيمية مصدوداً أو مكبوحاً بالمثبطات الدورانية الجائلة. هذه المعقدات الأنظيمية تتألف من سيرين بروتياز، عوامل مساعدة، وركائز مولدات الأنظيم مجتمعة (كل هذه المعقدات الأنظيمية) على سطح الغشاء الفوسفوليبيدي، يكون تشكيل هذه المعقدات في الظروف والأوضاع الطبيعية بطيء نسبياً، وكذلك فإن تثبيط هذه المعقدات بالمثبطات الجائلة بالدوران يحدث توازناً لفعاليتها المكونة للخثرة ويمنع تشكيل الخثرة. على أية حال فإنه حالما يتحرض التخثر فإنه يسمح بحصول انفجار في تشكيل هذه العوامل المفعلة وكذلك فإن تشكيل المعقدات الأنظيمية يحصل فيه تضخم سريع يقود إلى تشكيل كثيف من الترومبين.

الكبد هو المطاف الأكثر لتركيب العديد من عوامل التخثر تكون جميع مستويات عوامل التخثر متراجعة في أمراض الكبد الشديدة باستثناء العامل الثامن VIII. مما يوحي بأن العامل الثامن يصنع ليس فقط من قبل الكبد وإنما أيضاً من قبل الخلايا البطانية وخلايا الجهاز الشبكي البطاني. أضف إلى ذلك أن مجموعة من هذه العوامل هي ذات اعتماد على الفيتامين K وهذه العوامل هي العامل II, X, IX, VII. إن العوامل المضادة للتخثر S.C أيضاً تحتاج إلى الفيتامين K في تشكلها وهذه العوامل تتواجد بدون تحضير (أي في الحالة الطبيعية) في الدم. التعديل الذي يتلو الترجمة والذي يحدث من خلال الكاربوكسيلاز المعتمد على الفيتامين K (هذا التعديل يحدث للنهاية الأمينية التابعة لهذه البروتينات) يضيف 10-12 ثمالة من الغاما كاربوكسيلي، غلوتامات غابا (GABA). هذه الثمالات ذات أهمية رئيسية وحيوية من أجل ارتباط الكالسيوم وتحديد البنية الوظيفية ثلاثية البعد للبروتينات وارتباطها الصحيح الموجه نحو السطوح الغشائية. يحتجز الوارفارين القبط الكبدي للفتيامين K ويثبط وظيفة الكاربوكسيلاز.

إن إمعان النظر بالتجارب المخبرية يبين أن شلال التخثر يمكن تقسيمه إلى ما يسمى تقليدياً السبيل الخارجي (زمن البروترومبين [PT]) والسبيل الداخلي (زمن الترومبوبلاستين الجزئي [PTT]) ويؤدي إلى سبيل مشترك يقود إلى توليد ترومبين وفيبرين (انظر الشكل 51-2). على أي حال، من المهم أن نفهم أن فيزيولوجيا التخثر هي سبيل وحيد لتفاعلات بنية معقدة. إن البادئ الرئيسي الفيزيولوجي للتخثر هو TF (العامل النسيجي)، والمعبر عنه بشكل طبيعي في الحالة العادية في الخلايا العضلية الملساء وصانعات الليف في الطبقة تحت البطانية التي يكفي تعرضها للدم بعد أذية الخلايا البطانية لتحرر هذا العامل (TF). وكذلك يظهر العامل على سطح وحيدات النوى في الدم المحيطي وفي الخلايا البطانية الجدارية بعد تعرضها للتفعيل أو للمحرض الالتهابي من مثل الأندروتوكسين. في المخبر، يتم فحص السبيل الخارجي بقياس التفاعل بين العامل الجائل VIIa والمعقد TF/Thromboplastiw والمضاف خارجياً وهذا القياس يطلق عليه اسم زمن البروترومبين PT. هذا الزمن PT شديد الحساسية لعوز العوامل المتضمنة في كلا السبيلين الخارجي VII والمشترك (بروترومبين X, V) وإن هذا العوز في كل هذه العوامل أو أحدها يترافق مع مضاعفات نزفية شديدة. ولأن ثلاثة من هذه العوامل هي ذات اعتماد على الفيتامين K من ضمنها العامل ذو نصف العمر الأقصر وهو العامل VII لذا فإن زمن البروترومبين PT هو الاختبار الأكثر حساسية للفعالية العلاجية للوارفارين/Coumadin. إن زمن البروترومبين لا يتأثر بنقصان العوامل IX, XI, XII أو VIII وإن درجة تطاول زمن البروترومبين بسبب الوارفارين تعتمد جزئياً على قوة الترومبوبلاستين المستخدم في الاختبار والذي يتغير بحسب المصنع وكذلك بحسب فعاليته الخاصة مع كل آلة تخثر (يتغير بحسب الأداة المستخدمة في الاختبار). لذا فإن المعدل الطبيعي العالمي (INR) ابتكر تعاير الاختلافات في زمن PT بين المختبرات والمحرضة بواسطة الوارفارين للسماح بتطبيق عالمي لمضادات التخثر. إن INR يعتمد على معيار الحساسية العالمي (ISI) لكل ترومبوبلاستين. وهو يحصى (يحسب) في كل مريض كما يلي: (زمن البروترومبين للمريض/ زمن البروترومبين المتوسط الشاهد).

إن المعدلات العلاجية الطبيعية INRS مع الوارفارين تتغير تبعاً لمرض معين وقد نوقشت في الفصل 53. وعلى عكس الوارفارين فإن زمن البروترومبين غير حساس للهيبارين غير المجزأ في المستويات العلاجية. يقاس زمن السبيل الداخلي أو التفعيل بالتماس أيضاً ويدعى زمن الترومبوبلاستين الجزئي (PTT). ويبدأ الاختبار بتفعيل بلازمي بمركبات سلبية الشحنة مثل Kaolin. إن زمن

الترومبوبلاستين الجزئي PTT حساس لنقص عوامل السبيل الداخلي وهي طليعة الكاليكرين [PK]. مولد الكينين عالي الوزن الجزئي (HM WK). العوامل VIII، (XII, XI, IX) وكذلك فهو حساس لنقص عوامل السبيل المشترك وهي العوامل X, V، البروترومبين. على أي حال، فإن عوز العوامل HM WK, PK. وXII لا يحدث نزفاً سريرياً. لذا فإنه من غير المألوف أن تلك البوادئ الخاصة بالسبيل الداخلي مناسبة للتخثر الفيزيولوجي على الرغم من ذلك فقد اكتشفت بوساطة التجريب المخبري. وعلى النقيض من ذلك فإن عوز العامل XI كذلك وبشكل خاص العوامل IX، VIII يسبب نزفاً شديداً. إن زمن PTT حساس لوجود الهيبارين غير المجزأ ويستعمل كمشعر مراقبة سريع لفحص مستويات الهيبارين العلاجية. وعلى العكس مما كان في العلاج بالوافارين فإن مجال تفرز من PTT في العلاج بالهيبارين أكثر سعة ولكن لم يعاير مثله بشكل جيد. إن مستويات العلاج بالهيبارين غير المجزأ المقيسه بفحص فعالية مضاد العامل العاشر (anti-Xa) تتفق مع أن زمن الترومبوبلاستين الجزئي أكثر من 1.8 إلى 2.5 مرة من زمن الترومبوبلاستين الجزئي الأساسي الطبيعي (في الحالة الطبيعية قبل استعمال الهيبارين).

على الرغم من أن المنهج الكلاسيكي للسبيلين الداخلي والخارجي المستقلين للتخثر يعكس مثلاً أو نموذجاً منطقياً عن أهداف التجارب المجراة في الزجاج إن البادئ الفيزيولوجي لشلال التخثر هو الأذية النسيجية والمستوى المنخفض من العوامل المفعلة الدورانية. كما أن الأحداث التخثرية ترتبط مضاعف الاتجاه مع الالتهاب. فالخلايا وحيدة النواة تعبر عن دورها بإنتاج العامل النسيجي الوظيفي. والعامل العاشر (Xa) ويحفز الاستجابات الالتهابية. إن شلال التخثر في الكائن الحي يمتد بوساطة المعقدات الأنظيمية التي تعمل بشكل فعال على سطوح الأغشية الفوسفولبيدية فقط.

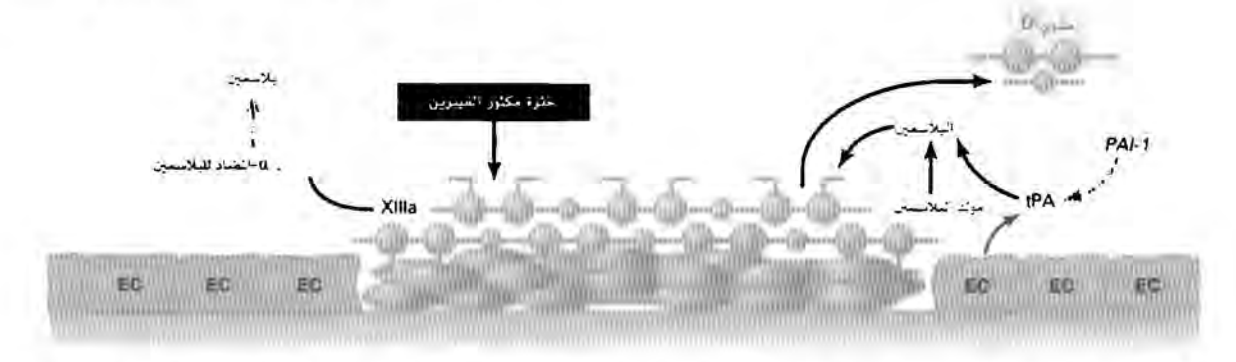
وإن السطوح الفوسفولبيدية الملائمة يبدو وكأنها فرود بها بشكل رئيسي من قبل الصفيحات المفعلة والـ ECs. يتم توليد مستويات منخفضة من العامل VIIa من قبل الترومبين (انظر الشكل 51-2) وكذلك بوساطة المعقد المتكون بين العامل العاشر والفوسفولبيد (xa-plospholpid) وكذلك يدعم ولكن إلى درجة أقل بوساطة المعقد الحاصل بين العامل النسيجي والعامل السابع المفعل نفسه (VIIa-TF). إن العامل النسيجي المنتج بعد أذية الخلية البطانية يرتبط مع العامل الدوراني المفعل السابع VIIa وهذا المعقد بين TF وVIIaيرتبط في نهاية الأمر مع الركيزتين الأنظيميتين وهما العاملين (X,IX) على الغشاء الصفيحي المفعل لتشكيل مقعد التيناز المعتمد على TF. بالإضافة إلى أن التزويد بسطح فوسفولبيدي سلبي الشحنة ضرورياً لتفاعلات الـ Prothrombinase، temase. فإن الصفيحات المفعلة تضيف مستقبلات خاصة بالعامل المفعلة Xa, IXa, Va. يفرز العامل V أيضاً من الحبيبات ألفا الموجودة في الصفيحات المفعلة ومع ذلك فإن التطور بالأبحاث أظهر أن معظم العامل V المفرز يتم اشتقاقه من المصورة. إن التأثر الغشائي بين عوامل التخثر بتوجهها الفراغي الأمثل مع الصفيحات المشحونة سلباً والمظهرة للفوسفاتيديل سيرين يسرع التفاعلات الأنظيمية المخثرة وتحمي العوامل المفعلة من المثبطات الدورانية. وإن هذه العملية تتفاعل لتبلغ ذروتها في تسريع توليد الترومبين. المعقد الكائن من اتحاد TF مع العامل VIIa يحول العامل X إلى شكله الفعال Xa وكذلك بالنسبة للعامل التاسع الذي يتحول إلى IXa، وخلال هذين العاملين المفعلين يرتبطان مع المستقبلات الصفيحية. بترافق مستقبل العامل الصفيحي العاشر المفعل بشكل وثيق مع العامل الخامس المفعل المرتبط مع الصفيحات، وكلاهما. إضافة إلى الكالسيوم الحر والفوسفاتيديل سيرين الموجودة في الغشاء الصفيحي. كل هذه العوامل مجتمعه تقوم بربط البروترومبين II لتشكل معقد الترومبيناز وكذلك توليد الترومبين بكميات قليلة نسبيا. هذا الترومبين المتشكل حديثاً يمارس فعل تلقيم راجع تفعيل العامل VIII ليتحول إلى VIIIa الذي يرتبط مع العامل IXa المرتبط مع الغشاء الصفيحي. وكذلك بالنسبة للعامل V ليتحول إلى Va والذي يرتبط بدوره مع المستقبل الصفيحي وأيضاً العامل XI ليتحول إلى XIa.

حتى هذه النقطة، فإن معدل تشكل العامل Xa والترومبين المتشكل بطيء نسبياً، على أي حالة، فإنه حالما تقوم هذه الكميات الأولية من الترومبين بتوليد كميات متزايدة ومعتبرة من العامل XIa ومتممات العوامل (VIIIa, Va) الفعالين على السطح الصفيحي. فإن تفعيل السبيل الداخلي الأكثر تفضيلاً بشكله الحركي يبدأ ويصبح أخيراً هو المسيطر، خاصة بعد أن يغلق العامل الصفيحي المثبط للعامل النسيجي (TF PI) الطريق الخارجي للتخثر. وبسبب التقليم الراجع المفعل للترومبين، فإن السبيل الداخلي يتضخم بشكل كبير ومعه شلال التخثر وبذلك يزيد مقدار العامل Xa وكذلك نسبة توليد الترومبين بشكل أسي. إن معقد التيناز للسبيل الداخلي يصنع بشكل أولي أو ابتدائي من العامل النسيجي والعوامل المحفزة (IXa, Xa). كما أن التكوين التالي لمعقد تيناز السبيل الخارجي يتم بفضل تفعيل العامل التاسع المعتمد على العامل XIa. ثم إن العامل IXa يرتبط مع متممة الخاص وهو العامل VIIIa ويرتبط أيضاً مع ركيزته المخمرة ألا وهي العامل العاشر لتضخيم أقوى وأكثر لإنتاج العامل العاشر الفعال على سطح الغشاء الصفيحي. (الشكل 51-2). إن الانفجار الحاصل في تشكيل العامل Xa والذي يقوم بعدها بتضخيم الإنتاج من معقد البروترومبيناز مما ينتج عنه معدل أكبر من توليد الترومبين.

يتجزأ مولد الليفين مع التوليد السريع للترومبين إلى قطع أحادية ليفية تتحد بسرعة لتشكل لحمة ليفية متكاملة مع السدادة الصفيحية. إن العامل XIIIa هو عبارة عن أنظيم ترانس أميداز. ينتج عن فعل العامل II على العامل XIII بشكليه البلازمي والمتحرر من الصفيحات. يحول هذا العامل خثرة الفبرين المنحلة إلى عديد قطع ليفي غير منحل، وكذلك فإنه يربط مضاد البلازمين ألفا (α2- anti- plasmin) مع الفبرين ليحمي الخثرة من الانحلال والتخريب بواسطة البلازمين (الشكل 51-4). تمر السدادة الصفيحية أخيراً بمرحلة انكماش العلقة والتي تضيف حماية إضافية للشبكة الصفيحية الليفية من تحللها بوساطة البلازمين.

هذه الآليات المضادة للتحلل والمرتبطة بشكل كبير بتفعيل الصفيحات يمكن أن تشرح المقاومة النسبية للخثرات الغنية بالصفيحات للتحلل. وفي نفس الوقت فإن معقد التيناز ومعقد البروترومبيناز يتشكلان على سطح الصفيات والخلايا البطانية. فتنشط المثبطات الطبيعية للتخثر لتقلل التجلط. في الدوران السليم وعلى المحيط الخارجي للخثرة المتشكلة حديثاً. فإن آليات داخلية محددة ومن ضمنها سلامة الحاجز من الخلايا البطانية، تقوم بتحديد التخثر في منطقة الأذية. تعاكس السرعة العالية لجريان الدم في الدوران الشرياني انسداد هذه الأوعية بالخثرة النامية. وكذلك الأمر بالنسبة للعوامل المضادة للصفيحات فهي أيضاً جزء من الفعالية المضادة للتخثر ومن ضمنها الخلايا البطانية السليمة حيث تحدد وتواجه امتداد السدادة الصفيحية خارج منطقة الأذية وهذا يتضمن ما يلي: (1) شبكة سطحها ذو شحنة سلبية تتفاغر مع الصفيحات المشابهة لشحنتها. (2) تحرير معظم أوكسيد الآزوت لـ No2، والبروستاسيكلين يثبط التراكم الصفيحي. (3) تكوين منظم لخميرة ( ADP- ase) ونشرها على السطح حيث تلغي تفعيل ADP المحرر من قبل الصفيحات وبذلك تحدد تجنيد صفيحات إضافية (انظر الجدول 51-1).

عندما تؤدي السدادة الصفيحية وتراكم الفيبرين المترافق إلى توقف النزيف الدموي وتغطية أي بطانة مكشوفة، يصبح كبح شلال التخثر ذو أهمية كبيرة جداً ومصيرية.




**الشكل 51–4.** إن الحل الفيبريني المتوازن يحدد الخثرة الليفية الصفيحية الليفية. إن السدادة الصفيحية واللحمة الليفية تتقوى بإدماج العامل XIIIa في الخثرة الليفيـة. إن هذا العامل يربط أيضاً (α2- anti –Plasin) مع الخثرة لحمايتها من الحل الفبريني المتواسط بالبلاسمين. في نفس الوقت فإن الخلايا البطانية الماسة المجـاورة (EC) تفـرز (T- PA) الذي يتهرب من (PAI-1) ويتجنبه ويقوم بتحويل البلاسمينوجين المرتبط بالخثرة إلى بلاسمين حيث يقود إلى تحطيم الخثرة وتحـرر الببتيـدات المنحلـة وثنـائي القطع (D- Dimer) وبذلك فإن اكتشاف ثنائي القطع D في ـ الدوران يوحي بوجود تحلل فيبريني فعال.

إذاً تحديـد الخـثرة المتشـكلة يتـم بعـدة آليـات (انظـر الشـكل 51-3): (1) تعديل معقد التيناز والمعقد الكائن بين العامل النسيجي والعامل السـابع (TF- VIIa) بواسطة TFPI. (2) تعديل الترومبين والعوامل XIa، Xa، IXa بوسـاطة مضـاد الـترومبين الثـالث (ATIII). (3) حـذف المتممـات المفعلـة بالترومبين وهـي العـامل الخـامس الفعـال VIIIa، Va وذلك بواسطة APC ومتممـة البـروتيني S. (4) حـل فيـبرين الخـثرة المتشـكل بواسـطة مفعـل البلاسمينوجين (T-PA). وكذلـك بواسطة اليوريوكيناز (انظر الشـكل 51-4). إن العوامـل (ATIII) و(TFPI) هــي مثبطـات دورانيـة بنيويـة طبيعيـة لخمـيرة البروتيـاز. وكذلـك فـإن العـامل (ATIII) يثبـط فعاليـة العوامـل (ترومبين، XIa، XIa، Xa). وذلك بتشكيل معقدات مع هذه البروتينات، وإن تثبيـط كـلا البـروتينين (الـترومبين العـامل Xa) الـذي يقـوم بـه (ATIII) يتضخـم بـ 2000 ضعـف بوسـاطـة الـهيبارين غـير المجـزأ. تشـكل الخلايـا البطانية الغليكوز أمينو غليكان الداخلي وسلفات الهيبارين اللذان يترافقـان مـع اللحمـة الخـارج خلويـة، وعندئـذ يشـكل سـلفات الـهيبارين معقـدان مـع ATIII لتضخيـم عمليـة تعديـل الـترومبين المتطـور موضعيـاً. ولأن سـلفات الهيبارين يرتبط مع اللحمـة خـارج خلويـة المترافقـة مـع البطانـة السـليمة المجاورة. فإن التفـاعلات (ATIII ـ هيبـارين) تسـاعد في منـع الخـثرة مـن الامتداد بعيداً عن منطقة التأذي وتفرز الخلايا البطانية وبشـكل متـأصل طبيعي فيها العامل (TF PI) المثبط للعامل النسيجي والـذي يثبـط أيضـاً فعالية العـامل الدورانـي Xa ولكن يعمل بشـكل رئيسـي على تثبيط وظيفـة التينـاز المفعلـة والمحفـزة بالعـامل النسـيجي (TF). ويكتمـل ذلـك بارتبـاط المعقـد (TFPI-Xa) مـع المعقد (TF- VIIa) تثبيط فعالية هـذا الأخـير مـن خـلال تشـكيل ذلـك المعقـد الربـاعي وبذلـك ينغلـق سـبيل معقـد التينـاز المحرض.

يعتـبر الـترومبوديولين بروتينيـاً سـطحياً للخلايـا البطانيـة. وإن الترومبين الذي ينجو من عملية التعديل المضادة للترومبين يرتبط مع الترومبوديولين الموجودة على سطح الخلايا البطانيـة السـليمة القريبـة. ويعمل هـذا المعقد الأنظيمي على تفعيل البروتين C إلـى (APC) (انظـر الشكل 51-3). يقسم هـذا البروتين المفعل (APC) العوامل Va، VIIIa غير المترافقة مع الصفيحات. وبذلك تثبط خميرة البروترومبين وكذلك تثبط معقدات تيناز السبيل الداخلي وبذلك تثبط تشكيل الترومبين. إن العـامل المعتمـد علـى الفيتـامين K (وهـو الـبروتين S) يخـدم كمتمـم للبـروتين C المفعـل A'P'C ويزيـد فعاليتـه الحيويـة لتقسـيم العوامـل VIIIa، Va بـ 20 ضعـف لأجـل (Va) و5 أضعـاف لأجـل الـ (VIIIa). إن البروتين S يعمل فقط عندما يكون جائلاً بالدوران بالحالة الحرة وليس عند تشكيله معقداً مع البروتين الرابط (C4b). وتحافظ على الدم المحيط الجاري بشكله السائل وهذا البروتين الرابط C4b يمكن أن يزداد كردة فعل للمرحلة الحادة من الأمراض حادة التطور وبالتالي قد يزداد ربط البروتين S في الأمراض الحادة. وقد تنقص هـذه العملية من مسـتويات الـبروتين الحـر ويحـدث بالتـالي نقـص نسـبي في الفعاليـة الطبيعية المضادة للتخثر مع حالة من التأهب للخثار.

## التحلل الفيبريني المرافق للبطانة:

إن الفعالية داخل الوعائيـة الحالـة لليفين تنجم عن تـوازن بـين مفعـلات البلاسمينوجين مثل (t.-PA) واليوروكيناز PA (u- PA) وبين المثبطات مثل المثبـط ـ 1 ـ المفعـل البلاسـمينوجين(PAI-1) ومضـاد البلاسـمين α2 (α2 - Anti plasmin) (انظر الشكل 51-4). يحـدث تنظيم التحلل الليفي على سـطح البطانـة. تصنـع الخلايـا البطانيـة الوعائيـة وتفـرز مفعـل البلاسمينوجين النسيجي والمثبط للبلاسمينوجين (PAI-1، t-PA). يدعم تفعيـل البلاسـمينوجين إلـى بلاسـمين بوسـاطة مفعـل البلاسـمينوجين النسيجي المرافق لسطح الخلايا البطانية وخصوصاً بوجود الخثرة الليفية. ويدعم أيضاً ولكن بدرجة أقل بوساطة الكميات الدورانية القليلة نسبياً من (μ-PA). يسـرع البلاسـمين عملية تحطم الفـبرين ومكونـات اللحمـة في الحيز الخلوي. يوجد (PAI-1) في الدوران بتراكيز أعلـى نسـبياً ممـا هـو عليه لـ (t- PA) وهو يغلق ويوقف بشكل فعال أي وظيفة للـ (t- PA) الجائل بالدوران. والذي يمكن لولا ذلك أن يقود إلى تحلـل ليفـي جهازي في كل الجسم. يتم تثبيط البلاسمين بواسطة (Anti Plasmin α-2) ويحتمل أن يتواسط ذلك أيضاً (α2-Macroglobulin). وإضافة إلى الخلايا البطانية هناك خلايـا أخـرى وبـالتحديد بالعـات ذات دور حيـوي وهـام في انحـلال الليفين. حيث تقـوم هـذه البالعـات بتحطيم الخـثرة الفبرينيـة مـن خـلال الجسـيمات الحالـة البروتينيـة بآليـة لا تتضمـن البلاسـمين. إذ ترتبـط البالعات مع الفبرين (أو الفبرينوجين) مـن خـلال مستقبلاتها السـطحية (CD11b/ CD18) حيث يتبعه إدخال المعقد إلى داخل الجسم الحال حيث يتدرك الفبرين أو الفبرينوجين.

إن الترميم النسيجي وإعادة البناء تحتاج أخيراً إلى حل الخثرة المعتمد على الفبرين إذ يعمل الأنظيمان (t- PA) واليوروكيناز على خميرة البلاسمينوجين الدورانية لتوليد الأنظيم الأكثر فعالية في حل الخثرة ألا وهو: البلاسيمين. بالإضافة إلى ذلك فإن مفعلات السبل الداخلي الكاليكرين، العامل XIIa والعامل XIa تساعد في قلب البلاسمينوجين إلى بلاسمين. إن ارتباط البلاسمينوجين مع مستقبلات سطح الخلية يهيئ لتفعليه الخاص وذلك بوضعه قريباً من (t- PA) والخثرة الليفية، وكذلك يعمل على حماية البلاسمين من التثبيط بوساطة (Anti Plasmin α-2) الجائل بالدوران وليس ذلك المرتبط إلى الخثرة الليفية (انظر الشكل 51-4). يعمل البلاسمين على حل اللحمة الليفية وينتج ببتيدات ليفية منحلة وثنائية القطع D (D-Dimer) وكذلك فإن البلاسمين يفعل أنظيمات الميتالوبروتيناز (التي تحطم النسيج المتأذي). تهاجر الكريات البيض وصانعات الليف إلى منطقة الجرح. وتأتي الكريات البيض بتواسط السلكين (E وP) وهذه الخلايا تعمل بانسجام وتوافق مع عوامل النمو المفرزة من قبل الكريات البيض والصفيحات المفعلة من مثل (عامل النمو المحول β) لتهيئ وتؤسس لإصلاح الأوعية وترميم النسيج.

## آفـــــــاق مســـــــــتقبلية

إن فهمنا يزداد بالتدريج عن كيفية أن العمليات المهيئة للتخثر والمضادة للتخثر تعمل باستمرار لتحافظ على توازن الإرقاء واستمرار جريان الدم عبر الدوران. البحث المستمر عن التراكيب والاتكالية بين سبل التخثر والأنسجة الوعائية، الصفيحات، وعوامل التخثر سوف يعطي صورة أوضح عن اضطرابات الإرقاء وعلاجها مجال واحد من المتعة الخاصة هو قدرة مخمدات الصفيحات النوعية على دعم الاستجابة المهيئة للتخثر الشديدة مع توليد الترومبين. ومن أجل أهداف أبعد تستعمل تطبيقات هذه الصفيحات والتلاصق الخاص لعوامل التخثر التي تحرض هذه الاستجابة المهيئة للخثرة في أدوية الإرقاء، العلاج المضاد للصفيحات في الداء الوعائي الشرياني، ونقل الصفيحات من أجل قلة الصفيحات الدموية أو خلل وظيفة الصفيحات. مجال آخر، هو دور شبكة التداخل لعوامل التخثر العديدة في تحريض حالات فرط القابلية للخثار، خصوصاً عندما تكون هذه العوامل ضمن المجال الطبيعي، وهذا له تطبيقات هامة في أغلبية المرضى الذين لديهم حالات فرط قابلية للخثار مكتسبة ناجمة عن صمة وريدية أو ربما حوادث حادة كما في حالة الداء القلبي الوعائي التصلبي العصيدي.

VIII

# الفصل 52

# اضطرابات الإرقاء: النزف

## التقييم السريري للنزف

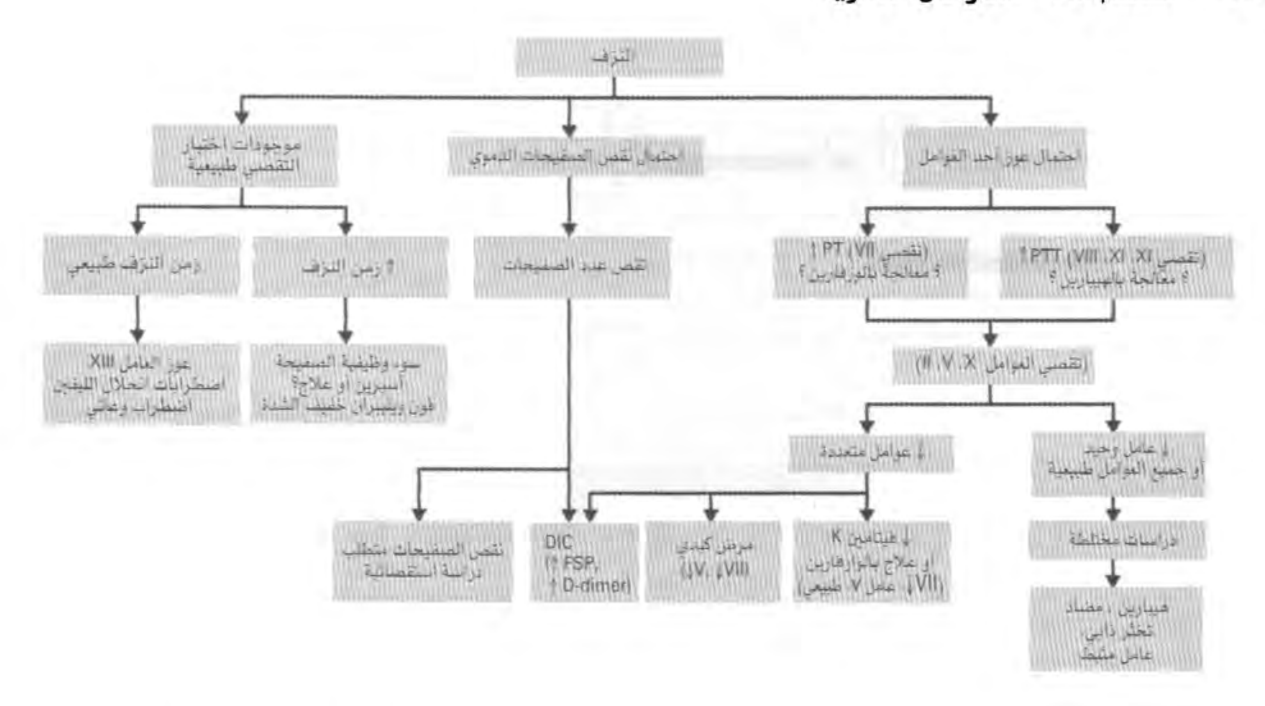
يحتاج تقييم النزف إلى أخذ القصة المرضية بعناية، مع فحص فيزيائي، وتقييم مخبري. ويجب تضمين القصة وصف نوع النزف (رعاف، نزف طمثي، تشكيل ورم دموي)، والظروف التي حدث خلالها النزف (الترافق مع الرضوض، الجراحة، أو الإجراءات السعفية). وذكر إذا احتاج النزف إلى إعطاء أحد منتجات الدم (مع ذكر المنتج) للسيطرة عليه. ويجب أن يحدد الطبيب فيما إذا ترافقت إضافة أدوية معنية، مثل الأسبرين، مع النزف، وفيما إذا كان لدى المريض مرض ما مثل مرض كبدي أو خمج. وفي النهاية يجب السؤال عن وجود قصة عائلية للنزف وهذا أمر حاسم، وقد يحتاج الطبيب للبحث ضمن عدة أجيال والأقارب من الدرجة الثانية، مثل الأحوال عند توقع إصابة طفل ما بالناعور.

يعطي الفحص الفيزيائي بعض الدلائل منشأ النزف وقد يساعد في التمييز بين نزف الأوعية الصغيرة، مثل النزوف النمشية (بحجم رأس الدبوس)، ونزف الأوعية الكبيرة، والذي يسبب عادة أوراماً دموية وفرفريات (كدمات واسعة) يميل نزف الأوعية الصغيرة في الجلد، لأن يحدث غالباً لدى مرضى نقص الصفيحات، العيوب الوظيفية للصفيحات، اضطرابات وعائية، وداء فون ويليبراند(VWD). وقد يكون النزف الطمثي هو العرض الوحيد. يترافق نزف الأوعية الكبيرة في الأعضاء الصلبة، المفاصل أو العضلات، بشكل أكثر شيوعاً مع عوز عامل من عوامل التخثر، مثل الناعورA أو B. تفيد وسائل المسح المخبري غالباً في التقييم البدئي للمريض النازف (جدول 52-1). تتضمن مثل هذه المعايرات: (1) تعداد الخلايا الدموية (ولاسيما الصفيحات) وفحص اللطاخة المحيطية. (2) زمن البروترومبين (PT) والذي هو حساس جداً للسبيل الخارجي وشذوذات عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K، (3) زمن الترومبوبلاستين الجزئي (PTT) والذي يحدد العوز في أحد العوامل VIII، IX، XI، بالإضافة إلى العوامل البادئة في السبيل الداخلي، طليعة الكاليكرين، مولد الكينين عالي الوزن الجزيئي (HMWK)، والعامل XII. تؤدي الشذوذات التي تصيب السبيل المشترك إلى ارتفاع كل من الـ PT والـ PTT. من الفحوص الأخرى المتوافرة للمريض النازف زمن الترومبين، يقيس هذا الفحص مباشرة تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين بواسطة ترومبين خارجي المنشأ ويفيد في مقايسة كل من الفيبرينوجين واستطاعته الوظيفية. يتطاول زمن النزف في حال قلة الصفيحات الدموية (تعداد < 100.000/ميكروليتر). وبعيوب الصفيحات الوظيفية. إذا كان الـ PT أو الـ PTT متطاولاً، فإن بلازما المريض يجب أن تخلط مع بلازما طبيعية (الدراسة الخلطية)، وتعاد دراسة زمن التخثر. تمكن الدراسة المزجية (الخلطية) mixing study من التمييز بين عوز عامل تخثر (يعود الـ PT أو الـ PTT إلى الوضع الطبيعي)، وبين وجود مثبط جوالي (يبقى زمن التخثر متطاولاً).

ومن أجل السرعة في تحديد الأسباب الممكنة للنزف (شكل 52-1) يجب أن نأخذ بعين الاعتبار الأصناف المرضية الرئيسية التالية: (1) قلة الصفيحات الدموية أو عيب في وظيفة الصفيحات. (2) مستويات منخفضة لعوامل تخثر متعددة بسبب عوز الفيتامين K أو بسبب مرض كبدي. (3) عوز عامل وحيد، بسبب وراثي أو مكتسب. (4) اعتلالات التخثر الاستهلاكية مثل التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC). (5) وجود مثبطات جوالة لعوامل التخثر، مثل أضداد العامل VIII. بالإضافة إلى أن الاضطرابات المتعلقة بالأوعية الدموية نفسها قد تسبب تأهباً للنزف.

## الأسباب الوعائية للنزف

الفرفرية الوعائية (الكدمة) تعرف على أنها نزف ناجم عن شذوذات بنيوية في الأوعية أو الارتشاح الالتهابي في الأوعية الدموية (التهاب الأوعية). وعلى الرغم من أن الفرفرية الوعائية تسبب عادة نزف في سياق تعداد صفيحات طبيعي ودراسات تخثر طبيعية، فإن التهاب الأوعية وتأذيها قد يكون شديداً لدرجة كافية لإحداث استهلاكاً ثانوياً للصفيحات وعوامل التخثر. تشاهد الشذوذات في النسيج تحت الجلد الذي يغطي الأوعية الدموية في المرضى المسنين وتحدث ما يسمى بالفرفرية الشيخية. تبدلات جلدية مشابهة تؤدي إلى هشاشة الأوعية الدموية تعد من التأثيرات الشائعة للمعالجة بالستيروئيدات. في هذه الحالات، فإن انحلال الكولاجين وترقق النسيج تحت الجلد يقود إلى التكدم كنتيجة للضمور. من الأسباب المكتسبة الأخرى للفرفرية الوعائية داء الحفر scurvy أو عوز الفيتامين C. يتميز داء الحفر بنزف حول الأجربة الشعرية مع أشعار لولبية الشكل. يأخذ التكدم شكلاً تقليدياً شبيهاً بالسرج في مناطق معينة على الأجزاء العلوية من الفخذين ينتج النزف اللثوي المشاهد في داء الحفر عن التهاب لثة وليس بسبب وجود خلل في النسيج تحت الجلدي. وبذلك فإن المريض عديم الأسنان والمصاب بداء الحفر لا يحدث لديه نزف لثوي، ولذلك يجب ألا يستبعد داء الحفر على أساس غياب النزف اللثوي.




**الشكل 52–1.** مخطط تقييم النزف. الاستقصاءات المخبرية للصفيحات وعوز العوامل تفيد لتقليل الجهد لمعرفة سبب النزف. يليها إجراء دراسات العوامل النوعية والتخثر (مثال: الدراسات المختلطة. D- dimer) لتأكيد التشخيص.

**الجدول 52–2.** تقييم الإرقاء الدموي

| الاختبار المخبري | مظهر الإرقاء المختبر | أسباب الشذوذات |
|---|---|---|
| تعداد دموي/لطاخة دم محيطية | تعداد الصفيحات وشكلها | نقص الصفيحات، زيادتها، الصفيحات الرمادية، وتناذرات الصفيحات العملاقة |
| زمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT | السبل المتعمدة على العوامل XI، IX والعامل VII | عوز الفيتامين K/ الوارفارين، أمراض الكبد، DIC، عوز العوامل (X،V،VII) العامل المثبط |
| زمن البروترومبين PT | السبل المعتمدة على العامل VII | الهيبارين، DIC، مضاد التخثر الذأبي،* عامل ديلبيراند، عوز العوامل (V،X،XII، XI، IX، VIII، HM WK، PK)، العامل المثبط |
| زمن الترومبين | الفيبرينوجين | هيبارين، DIC، نقص مولد الليفين بالدم، شذوذ مولد الليفين الدموي |
| زمن النزف | وظيفة الأوعية/الصفيحات | أسبرين، نقص الصفيحات الدموي، فون ويلبيراند، مرض مجموع الاختزان |
| دراسة مشتركة | وجود عامل مثبط | زمن تخثر شاذ يتوافق مع عوز، لا يتصحح مع مثبط |

*مضاد التخثر الذأبي لا يترافق مع نزف

قد تسبب العيوب الخلقية في جدر الأوعية تكدماً. هذه المتلازمات النادرة تتضمن الصفروم الكاذب المرن. وهو عيب في الألياف المرنة للأوعية يترافق مع نزف هضمي بولي تناسلي شديد. وكذلك متلازمة أهلر دانلوس والتي تتميز بوجود جزيئات كولاجين غير طبيعية في كل من الأوعية الدموية والنسيج تحت الجلد. كل من هاتين المتلازمتين تتظاهران بتكدم في الجلد. ولكن فقط مرضى الصفروم الكاذب المرن يحدث لديهم نزف هضمي هام. من الشذوذات الموروثة الأخرى في جدار الأوعية متلازمة توسع الأوعية النزفي الوراثي (متلازمة أوسلر. ويبر ـ رندو)، يتميز هذا الاضطراب بتكس في جدار الأوعية الدموية يؤدي إلى آفات تسبب النفاطات الدموية على الأغشية المخاطية، بما في ذلك الشفتين والسبيل الهضمي. يزداد تواتر النزف الناجم عن تحطم هذه الآفات مع تقدم العمر. وتسبب الآفات الموجودة في المجرى

الهضمي نزفاً مزمناً هاماً يؤدي غالباً إلى عوز حديد. البدء المفاجئ لفرفرية مجسوسة (نزف موضع مرتفع عن سطح الجلد)، بالترافق مع طفح وحمى قد تنتج عن التهاب أوعية (إنتاني أو عقيم). قد ينتج التهاب الأوعية الإنتاني عن إنتان الدم بالمكورات السحائية أو عن أخماج جرثومية أخرى. وغالباً ما يترافق مع نقص صفيحات وتطاول زمن التخثر. أحد أسباب التهاب الأوعية العقيم عند الأطفال الصغار واليافعين هو فرفرية هينوخ شونلاين، هو التهاب الأوعية في الجلد والسبيل الهضمي والكليتين ويترافق عادة مع ألم بطني (بسبب النزف في جدار الأمعاء). وقد تحدث هذه المتلازمة بعد أعراض بادرية فيروسية ويبدو أنها ناتجة عن تفاعل فرط حساسية تجاه الـ IgA، يُستدل على ذلك من خلال المعقدات المناعية الجوالة لـ IgA كما أن التبدلات التشريحية المرضية تشبه ما يلاحظ في اعتلال الكلية بالـ IgA. فرط الحساسية الدوائية (كالحساسية اتجاه الألوبيرينول) قد تتظاهر على شكل فرفريات جلدية واسعة أيضاً. يوجه علاج النزف الناجم عن الاضطرابات الوعائية نحو السبب ولا تحتاج الفرفرية الشيخية والفرفرية المحرضة بالستيروئيدات إلى علاج.

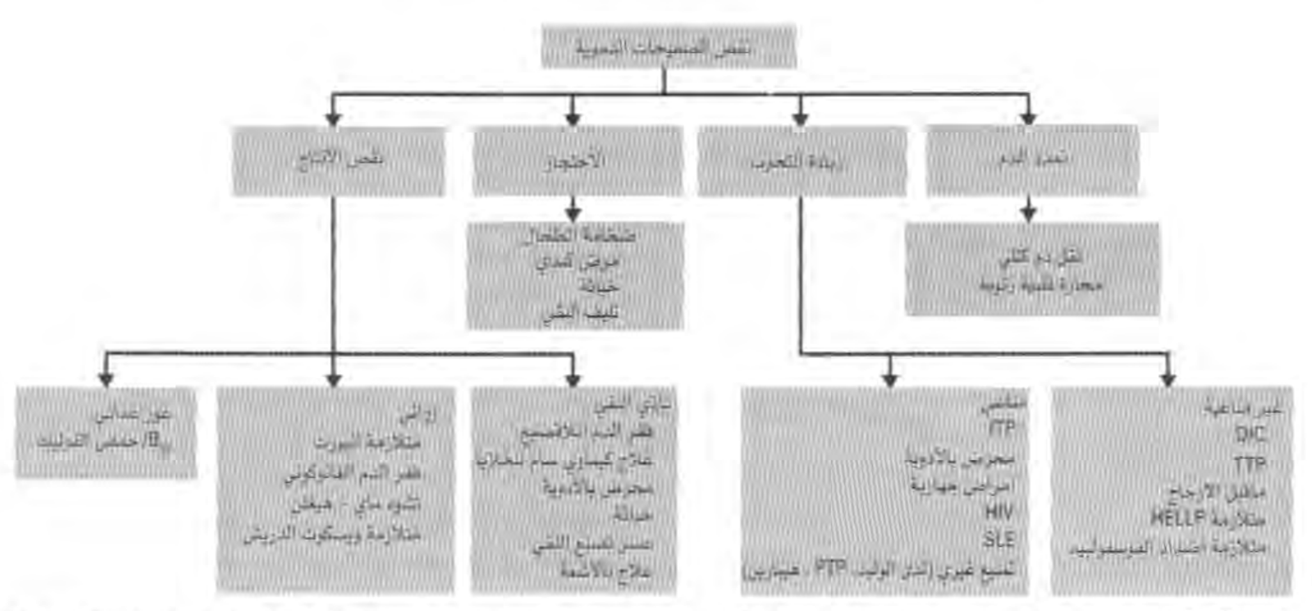
يمكن علاج داء الحفر بإعطاء حمض الأسكوربيك فموياً. في حالة الاضطرابات الخلقية، متلازمة اهلر ـ دانلوس، توسع الأوعية الشعرية النزفي الوراثي، والصفروم الكاذب المرن، فإن المرضى يجب أن يتجنبوا تناول الأدوية التي تزيد من الميل لحدوث النزف، مثل الأسبرين. ويجب أن يتلقوا معالجة داعمة مثل إعطاء الحديد. قد يساعد إعطاء الأستروجين جهازياً في إنقاص الرعاف الناجم عن توسع الأوعية الشعرية النزفي الوراثي من خلال تحريض حدوث حؤول مالبيكي فيالمخاطية الأنفية وبذلك تصبح الآفات محمية من الرض. ومن الواضح أن علاج التهاب الأوعية الإنتاني يعتمد بشكل أساسي على استخدام الصادات المناسبة، وفي حالة التهاب الأوعية العقيم فإن استخدام الستيروئيدات و/أو العوامل الكابتة للمناعة يكون أكثر فاعلية. عندما يكون التهاب الأوعية شديداً بما يكفي لاستهلاك الصفيحات وعوامل التخثر (انظر المناقشة الخاصة بالـ DIC لاحقاً). يستطب عندئذٍ نقل الصفيحات، الرسابة القرية، أو البلاسما الطازجة المجمدة.

## النزف الناجم عن اضطرابات الصفيحات: نقص الصفيحات الدموي

نقص الصفيحات الدموي (تعداد <150000/ميكروليتر) هو أحد أشيع المشاكل التي تصادف لدى مرضى المشافي. يتضمن التشخيص البدئي فيما إذا كان النقص ناجم عن: (1) نقص إنتاج الصفيحات. (2) ازدياد احتجاز الصفيحات. (3) زيادة التخريب المحيطي للصفيحات (الشكل 52-2).

### نقص الصفيحات الناجم عن نقص إنتاج النقي

يتميز نقص إنتاج الصفيحات في نقي العظم بنقص أو غياب النواءات عند فحص خزعة أو رشافة من نقي العظم. يحدث تثبيط النواءات الطبيعية في الحالات التالية: (1) أذية النقي وتخريب الخلايا الجذعية كما يحدث بالعلاج الكيماوي السام للخلايا. (2) تخريب البيئة المجهرية للنقي الطبيعي واستبدال الخلايا الجذعية الطبيعية بارتشاح ورمي اجتياحي، لا تصنع. خمج (مثل التدرن الدخني) أو تليف النقي. (3) عيوب داخلية نوعية في الخلايا الجذعية للنواءات. (4) عيوب استقلابية تؤثر على نضج النواءات.




**الشكل 52-2.** التشخيص التفريقي لنقص الصفيحات. يمكن تقسيم الاضطرابات التي تؤدي إلى انخفاض تعداد الصفيحات الجائلة إلى أربع آليات فيزيولوجية إمراضية رئيسية. نقص الإنتاج. الاحتجاز (التشكلي). تخريب محيطي. وتمدد الدم القصة الإمراضية. الفحص الفيزيائي. وتقييم نقي العظم عادة ما تضيق مدى الأسباب المحتملة. DIC = التخثر المنتشر داخل الأوعية. HELLP = انحلال. ارتفاع الخمائر الكبدية. انخفاض تعداد الصفيحات بالترافق مع ما قبل إرجاج. HIV = فيروس عوز المناعة البشري. ITP = فرفرية نقص الصفيحات المناعية. PTP = الفرفرية ما بعد النقل (نقل الدم). SLE = الذأب الحمامي الجهازي. TAR = متلازمة غياب الشعاع radius ـ نقص الصفيحات الدموية. TTP = فرفرية نقص الصفيحات الخثرية.

قد ينجم نقص الصفيحات عن معالجة كيماوية كابتة للمناعة أو سامة للخلايا التي تستخدم من أجل مرض خبيث أو مرض مناعي ذاتي. ويكون عادة عكوس. ويعاد إنتاج الصفيحات حالما تتعافى أرومات النواءات وتتكاثر من جديد.

إلا آن المعالجة الكيماوية المتكررة و/أو الشديدة (مثل زرع الخلايا الجذعية) قد تلحق أذية دائمة بالنواءات والمحيط الضام الداعم مما يؤدي إلى نقص صفيحات مزمن. تترافق هذه الحالة عادة مع نقص بالكريات البيض وفقر دم مما يقترح حدوث فقر دم معند (عسرة تصنع النقي). من الأدوية المستعملة بشكل شائع والتي تلحق الأذية بالنواءات أيضاً المدرات التيازيدية، الكحول والاستروجينات وتترافق الاضطرابات التغذوية ولاسيما الكحولية والاستقلاب غير الطبيعي للفيتامين B12 أو الفولات، بشكل شائع أيضاً مع نقص صفيحات. ويستجيب تعداد الصفيحات للإقلاع عن الكحول والمعالجة المعيضة بالفيتامينات المتعددة.

يتثبط إنتاج الصفيحات والخباثات النقوية مثل الابيضاض والنقيوم العديد. وبالخباثات التي تغزو النقي تشكل ثانوي (لمفوما لاهودجكن، سرطان الرئة صغير الخلايا، سرطان الثدي والبروستات، والكثير من السرطانات الأخرى). تبدي رشافة نقي العظم في هذه الظروف نواءات قليلة، وفي حالات قليلة وجود خلايا خبيثة. وتساعد خزعة النقي بشكل أكبر في إثبات الإصابة الخبيثة للنقي. التقييم بالمقايسة الخلوية الجريانية للخلايا البائية النسيلية في رشافة النقي حساس جداً في كشف الأمراض اللمفاوية التكاثرية في النقي (لمفوما لاهودجكن). تليف النقي هو عبارة عن زيادة الألياف الشبكية (وآحياناً الكولاجين) في النقي، وتؤدي إلى نقص صفيحات أو نقص خلوي شامل.

يحدث تليف النقي بشكل شائع في الأمراض النقوية التكاثرية. وفي فرط الخلايا البدينة، وفي إصابة النقي بالمتفطرات أو أخماج أخرى. وقد يحدث في حالات قليلة في عسرة تصنع النقي أو الابيضاض الحاد (وخاصة في الابيضاض M7 حسب FAB، ونادراً جداً بسبب خلقي (عسرة تكون العظم). يشاهد أيضاً في المرضى الذين لديهم فقر دم لا تصنعي شديد. ويبدي نقي العظم نقص أو غياب في النواءات، مع إصابة مشابهة في باقي السلاسل الخلوية. قد ينجم نقص الصفيحات أيضاً لدى الأطفال عن عيوب خلقية كما يشاهد في متلازمة نقص الصفيحات وغياب الكعبرة وفقر الدم لفانكوني (فقر دم لا تصنعي خلقي مع نقص تصنع الكليتين وفرط تصبغ الجلد).

الاضطرابات التي تصيب النقي بالخاصة تتضمن تشوه May Hegglin الذي يتميز بصفيحات عرطلة مع أجسام Dohle (اندخالات ولوعة بالأساس في الكريات البيض والصفيحات) باللطاخة المحيطية. متلازمة ويسكوت - آلدريش هي اضطراب مرتبط بالصبغي X يتظاهر باكزيما، عوز مناعي ونقص صفيحات مع صفيحات صغيرة. متلازمات نقص إنتاج الصفيحات الخلقية القليلة الأخرى غير محددة بشكل جيد ولكن يبدو أنها تنتقل بشكل قاهر (نقص صفيحات مع نقص أو غياب النواءات في أعضاء من العائلة). وعندما تترافق هذه الحالات مع صمم عصبي والتهاب كلية، يعتبر نقص إنتاج الصفيحات الخلقي جزء من متلازمة آلبورت.

يستعمل نقل الصفيحات لدعم المرضى الذين لديهم نقص إنتاج الصفيحات من آي منشأ ولكن خاصة لأولئك الذين يتلقون معالجة محفزة أو داعمة كيماوية للأمراض الخبيثة. الاستعمال الوقائي لنقل الصفيحات لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً كيماوياً أكثر شيوعاً من استخدامه لمعالجة نزف فعلي. تعداد الصفيحات المرشح لنقل الصفيحات هو عادة آقل من 10.000/ميكروليتر، وهي آمنة ومناسبة في المرضى الذين ليس لديهم حالة سريرية مختلطة (بدون حمى، إنتان، أو نزف هضمي). هذه العتبة قد انقضت بشكل هام من تواتر نقل الصفيحات. إذا كانت الحالة السريرية مختلطة أو أن المريض على وشك التعرض إلى مداخلة طبية، يتم نقل الصفيحات عندئذ عندما يكون التعداد أقل من 20000/ميكروليتر.

بالنسبة للمرضى الذين لا يوجد لديهم أي سبب يؤدي إلى زيادة التخريب المحيطي للصفيحات، كل وحدة من الصفيحات المركزة المأخوذة من متبرع عشوائي ترفع تعداد الصفيحات بمقدار 10000/ميكروليتر تقريباً. وبذلك فإن، وحدات من الصفيحات المنقولة إلى مريض لديه تعداد صفيحات 1000/ميكروليتر يتوقع أن تزيد التعداد إلى 7000/ميكروليتر. ولكن وجود حمى، إنتان، تمنيع مغاير، استعمال الأمفوتريسين B، تفاعل الطعم اتجاه المضيف أو DIC لدى مريض سيزيد من استهلاك الصفيحات وبالتالي ينقص هذه الزيادة، باستثناء التمنيع المغاير. فإن الحالات المذكورة ستنقص من معدل حياة الصفيحات الكلي ولكنها لن تمنع حدوث الشفاء الفوري لتعداد الصفيحات. وبذلك ان تعداد الصفيحات سيرتفع بشكل مهم في أول ساعة بعد النقل ومن ثم يتناقص بشكل كبير مقارنة مع أولئك الذين لديهم نقص صفيحات لا عرضي. وبالعكس فإن ارتفاع تعداد الصفيحات من الساعة الأولى في حالة التمنيع المغاير سيكون أصغرياً أو معدوماً بسبب أن مرضى التمنيع المغاير يحتاجون غالباً لتقصي المعطي باختبار تصالب الصفيحات أو تطابق الـ HLA. فإن قراءة تعداد الصفيحات بعد ساعة من النقل يعتبر فحصاً هاماً ليجعل الاستجابة للصفيحات المنقولة أعظمية. وفي مثل هذه الحالات يجب أن تبذل الجهود لنقل صفيحات من نفس النوع، في حال توافرها. لإنقاص أي إزالة للصفيحات ناجمة عن المحددات المستضدية للـ ABO المحمولة على سطح الصفيحات.

## نقص الصفيحات الناجم عن الاحتجاز (التشظي)

ما يقارب 30٪ من الصفيحات تكون محتواة ضمن الطحال في أي وقت محدد. والحالات التي تؤدي إلى ضخامة طحال تسبب زيادة في احتباس الصفيحات. يؤدي احتجاز الصفيحات إلى نقص صفيحات، بحيث يتراوح التعداد بين 50000 إلى 100000/ميكروليتر ونادراً ما يكون اقل من ذلك. نقص الصفيحات الناجم عن التشظي شائع في الأمراض الكبدية المتقدمة، الاضطرابات النقوية التكاثرية المترافقة مع ضخامة الطحال (الابيضاض النقوي المزمن، الحوؤل النقوي مجهول السبب مع تليف النقي). والأمراض الخبيثة التي تصيب الطحال. وقد يستطب استئصال الطحال لعلاج المرضى المصابين بأمراض خبيثة.

وبالعكس فإن استئصال الطحال نادراً ما يستخدم لعلاج نقص الصفيحات الناجم عن فرط توتر وريد الباب. إن القرار باستئصال الطحال في حالة نقص الصفيحات المرافق لأمراض النقوية التكاثرية أمر يحدد حسب كل حالة مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلاطات المتعلقة بالناحية الجراحية من جهة وتلك المتعلقة بالحدثية المرضية بحد ذاتها من جهة أخرى.

## نقص الصفيحات الناجم عن زيادة التخريب المحيطي

يقود زيادة التخريب المحيطي للصفيحات (بآليات مناعية وغير مناعية) إلى نقص في الصفيحات. يتظاهر نقص الصفيحات المناعي الذاتي على شكل اضطراب مناعي بدئي موجه فقط ضد الصفيحات أو اختلاط ثانوي لمرضى مناعي ذاتي، مثل الذأب الحمامي الجهازي. وتتضمن الفيزيولوجيا المرضية لتخريب الصفيحات المناعي زيادة مستويات أضداد الصفيحات متعددة النسيلة وتغليف الصفيحات بها. هذه الأضداد موجهة عادة ضد المستقبلات البروتينية السكرية لغشاء الصفيحات، وغالباً ضد (GPIIb/ IIIa) IIb/IIIa، أو (GPIb) Ib. يؤدي تغليف الصفيحات بهذه الأضداد إلى طهي الصفيحات بمستقبلات CF الموجودة على سطح خلايا الجهاز الشبكي البطاني (RES). تتم إزالة الصفيحات المغلفة بالأضداد في الطحال، وبدرجة أقل في الكبد. تؤدي هذه الاضطرابات إلى زيادة كبيرة في إنتاج النقي للصفيحات وهذا ما يعكس زيادة النواءات في نقي العظم. تملك الصفيحات الفتية المنتجة محتوى حبيبي عالي نسبياً مما يؤدي إلى زيادة الوظيفة التخثرية لها. فحص نقي العظم لتحري وجود أعداد طبيعية أو زائدة من النواءات هو الوسيلة التقليدية لتمييز تخريب الصفيحات عن نقص إنتاج الصفيحات. إلا أن المعطيات تقترح بأن ازدياد نسبة الصفيحات الشباكية Reticular Platelet في الدوران يترافق مع نقص صفيحات تخريبي، وخاصة ذلك المتواسط بالمناعة، وقد يكون هذا كافياً لتشخيص زيادة تخريب الصفيحات. نقص الصفيحات الناجم عن التخريب المناعي قد يكون شديداً. وتنقص فيه مدة حياة الصفيحات من 7–10أيام في الحالة الطبيعية إلى أقل من يوم واحد. وعلى الرغم من نقص الصفيحات الشديد، فحتى عند الوصول إلى مستوى صفيحات 1000–2000/ميكروليتر، فإن حدوث نزف غزير أو الموت بسبب نزفي أمر نادر، وسبب ذلك في جزء منه هو زيادة وظيفة الصفيحات الفتية ولأن تعداد الصفيحات الجوال اللازم للحفاظ على سلامة الأوعية منخفض نسبياً، فقط 7100 ميكروليتر/اليوم.

## فرفرية نقص الصفيحات المناعية

في الأطفال. تسبق فرفرية نقص الصفيحات المناعية الحادة (ITP) بخمج فيروسي، مثل الحماق، ويأتي مرضى الـ ITP بنزوف نمشية، نزف مخاطي، مع نقص صفيحات بتعداد غالباً أقل من 20000/ميكروليتر وتبدي لطاخة الدم المحيطية صفيحات كبيرة بدون وجود أي اضطرابات خلوية أخرى (مثل الأرومات، والتي توجد في ابيضاضات الطفولة). يبدي فحص نقي العظم زيادة، وفي حالات قليلة أعداد طبيعية من النواءات. يوضع تشخيص الـ ITP جزئياً عن طريق مبدأ النفي. وجود حمى، ضخامة أعضاء، نقص خلوي شامل، اعتلال عقد لمفية أو خلايا غير طبيعية في الدم المحيطي يستدعي تقييماً مباشراً للبحث عن وجود مرض خبيث، مثل الابيضاض، والورم الأرومي العصبي، أو ورم ويلمس، أو آفات نقوية غير خبيثة أخرى. قد تتم الفحوص المخبرية الفحوص السريرية، وهي غير لازمة لتأكيد تشخيص ITP. وتتضمن إثبات وجود ارتفاع في نسبة الصفيحات الشباكية في الدم المحيطي أو تحديد وجود أضداد ذاتية للصفيحات أو على الصفيحات (الغلوبولينات المناعية المرافقة للصفيحات). وعلى كل حال، فإن مقايسة هذه الأضداد ليس نوعياً لـ ITP، لأن الغلوبولينات المناعية المرتبطة لا نوعياً بالصفيحات تزداد في نقص الصفيحات الثانوي لأمراض أخرى. التقنيات التي تقيس تفاعلية الأضداد تجاه البروتينات السكرية الصفيحية من الإجراءات الواعدة في التشخيص. أما الزيادة في حجم الصفيحات الوسطي هو مشعر غير حساس وغير نوعي لنقص الصفيحات التخريبي، ويعزى ذلك جزئياً إلى المدى الواسع من القيم الطبيعية.

قد يزول ITP الحاد عند الأطفال دون علاج، ويكن يفضل معظم الأطباء معالجة الطفل بالستيروئيدات أو الغلوبولينات المناعية الوريدية (IVIG). ويعتقد أن المعالجة بالـ IVIG من أجل الـ ITP تعمل بآليات متعددة: (1) التراكيز المرتفعة من IgG تحصر مستقبلات FC على البالعات في RES وعلى الخلايا الفعالة في السمية الخلوية المتواسطة بالأضداد. (2) يزيد حقن الـ IgG من المعدل الجزئي لاستقلاب الـ IgG وبذلك يزداد تخريب الـ IgG المضاد للصفيحات بشكل يتناسب طرداً مع تركيزه. (3) قد يسرع IVIG من إزالة Ig أضداد الصفيحات من خلال التأثيرات المضادة للمنطقة المتغيرة. يحدث لدى أكثر من 80٪ من الأطفال المصابين بالـ ITP حادة هجوع سريع، ولا يعاود الحدوث. ويحدث لدى حوالي 10–20٪ هجمات معاودة من نقص الصفيحات المعاود (ITP مزمنة). إلا أن أكثر من 70٪ من هؤلاء الأطفال يستجيبون بشكل كامل لاستئصال الطحال. يعالج المرضى الذين يستمر لديهم المرض بعد استئصال الطحال بالـ IVIG, RPO GAM (سيناقش لاحقاً). وفي الحالات الشديدة باستخدام الأدوية المثبطة للمناعة الموت الناجم عن النزف نادر في ITP الحاد في الطفولة (<2٪)، ولكن هناك بعض الوفيات (2–5٪) مرافقة لـ ITP المزمن المستعصي. وكما في الأطفال، فإن تشخيص الـ ITP في الكهول يعتمد بشكل أساسي على مبدأ النفي، ونادراً ما تهجع تلقائياً (على عكس الأطفال).

ويتطور بشكل أكبر إلى ITP مزمنة وذلك في أكثر من 50٪ من المرضى تترافق النزوف النمشية والمخاطية عادة مع تعداد صفيحات أقل من 20000/ميكروليتر وغالباً بتعداد منخفض حتى 1000 من 2000/ميكروليتر. يحدث الموت بسبب النزف في أقل من 10٪ من الكهول المصابين بالـ ITP، في الكهول قد يترافق الـ ITP مع أمراض أخرى، مثل الخمج بالـ HIV، بينما ينتج في مراحل أكثر تقدماً عن قصور النقي الناجم عن خمج النواءات بالـ HIV، وكذلك إصابة النقي بالمتفطرات، بالإضافة إلى العوز الغذائي الملاحظ في المرحلة النهائية من الإصابة بالـ HIV. كذلك يحدث الـ ITP أيضاً في المرضى الذين لديهم اضطرابات مناعية ذاتية مثل الذأب الحمامي الجهازي، أمراض الأمعاء الالتهابية، والتهاب الكبد. وكما في ITP بحد ذاته، ينجم نقص

الصفيحات في هذه الأمراض عن زيادة التخريب المحيطي للصفيحات، مع عدد طبيعي أو زائد للنواءات في نقي العظم في بعض الحالات. يترافق ITP مع فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، والمشار إليه بمتلازمة إيفان. اختبار كومز من أجل الكريات الحمر يكون إيجابي عادة وذلك من أجل الأضداد الذاتية الدافئة المفعلة. ولا تختلف المعالجة البدئية بشكل كبير من معالجة ITP لوحده، ولكن يعتقد أن متلازمة إيفان تستجيب بشكل قليل لاستئصال الطحال، على عكس ITP لوحده. في حالة الذأب قد يكون ITP ثانوي لعوامل مرافقة للداء المناعي الذاتي نفسه، متضمنة ترسب مناعي معقد على سطح الصفيحات مع التهاب أوعية فعال، وكلاهما قد يقودان إلى زيادة تنقية الصفيحات مع أعداد منخفضة. علاج كل من ITP والاضطراب المناعي الذاتي الموجود متممان لبعضهما البعض. عند وجود الأنتي كارديولوبين ومضاد التخثر الذأبي بالترافق مع الذأب الجهازي ونقص الصفيحات الدموية، فالتشخيص هو ثانوي لمتلازمة أضداد الفوسفولبيد. وهذا الأخير من الشائع أن يترافق مع مضاعفات خثارية (انظر الفصل 53).

قد يترافق التخريب المناعي للصفيحات مع الأدوية. بعض الأدوية ولاسيما الكينيدين أو الصيغ الحاوية على الكينين ترتبط إلى الصفيحات محدثة ناشبة، وهو مستضد جديد مكون من الصفيحة والدواء. توجه الأضداد إلى هذا المستضد الجديد مؤدية إلى إزالة سريعة للصفيحات من قبل RES. يتعلق تطور نقص الصفيحات بالتعرض للدواء وعادة ما يكون سريعاً. قطع الدواء يسبب ارتفاعاً معادلاً للسرعة في تعداد الصفيحات. من الأدوية الأخرى التي تسبب نقص صفيحات مناعي مركبات السلفا، أملاح الذهب، والأدوية النفسية. قطع العلاج دائماً ضروري، ولكن قد يحتاج لعلاج إضافي بالستيروئيدات أو إعطاء IVIG.

إن الخط الأول لعلاج الـ ITP الحاد عند الكهول هي الستيروئيدات عادة، البردنيزون 1–2 ملغ/كغ/اليوم. ولا يستعمل نقل الصفيحات عادة لعلاج الـ ITP لأن مدة حياة الصفيحات تكون ضئيلة والاختلاطات النزفية غير شائعة، ولكن عند وجود نزف هام أو عند الحاجة للجراحة، يمكن نقل الصفيحات بأمان وقد يزيد بشكل مؤقت تعداد الصفيحات حيث لا تستمر الزيادة أكثر من 24 ساعة. في المرضى الذين لديهم ITP حادة مع نقص صفيحات شديد (أقل من 5000/ميكروليتر) أو عند وجود نزف مهدد للحياة، تعطى جرعات عالية من الميتيل بريدنيزولون (1غ/يوم لمدة 3 أيام). لوحدها أو بالمشاركة مع IVIG (2غ/كغ في جرعات مقسمة لمدة 2–5 أيام). غالباً ما يتطلب الأمر في ITP الناكسة الاستعمال المزمن للستيروئيدات ولكنها تترافق عادة مع تأثيرات جانبية هامة تشير الدلائل بأن المرضى. الأطفال والكهول، المصابين بالـ ITP مزمنة والذين يستجيبون بدئياً للمعالجة بالـ IVIG سيستجيبون بشكل جيد لاستئصال الطحال، بينما أولئك الذين لا يستجيبون للـ IVIG أقل عرضة لحدوث هجوع للمرض بعد استئصال الطحال. يحصل أكثر من 50٪ من المرضى الذين لديهم ITP مزمنة على درجة من الهجوع بعد استئصال الطحال. ومع ذلك فإن حوالي الثلث يعانون من استمرار الأعراض رغم استئصال الطحال. إذا نكست الـ ITP بعد استئصال الطحال، فيجب نفي وجود طحال إضافي عند طريق ومضان الكبد والطحال، حيث قد تستمر أجسام هاول جولي بالوجود يكون المرض الناكس عرضياً غالباً، ولاسيما بعد الأخماج الفيروسية. ويمكن معالجة هؤلاء المرضى بالـ IVIG أو Pho GAM في المرضى إيجابي الـ Rh. Rho GAM هو ضد للمستضد RRD ومن الممكن أن يحصر مستقبلات الـ FC الخاصة بالـ RES بنفس أسلوب لـ IVIG وبذلك تنقص من التقاط الصفيحات في الطحال والكبد وRho GAM عادة غير فعال في المرضى الذين أجري لهم استئصال طحال. يمكن تخفيف حركة الستيروئيدات لدى المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لاستئصال الطحال بإضافة الدانازول، الكولشيسين، والمعالجة المثبطة للمناعة (غالباً السيكلوفوسفاميد). يستجيب بعض مرضى الـ ITP المزمنة لتسريب الضد وحيد النسيلة anti-CD20. يموت حوالي 5٪ من الكهول المصابين بالـ ITP بسبب المرض المزمن، المستعصي.

## نقص الصفيحات المناعي المغاير

يحدث نقص الصفيحات المناعي المغاير لدى الوليد عندما تكون الأم متماثلة اللواقح لأحد المستضدات الصفيحية المغايرة غير الشائعة، وغالباً ما يكون المستضد هو P1A2 (HPA-1b) على GPIIIa، ويظهر الجنين P1A1(HPA- 1a) النمط الفرداني الموروث من الأب. إن إمراضية نقص الصفيحات المناعي المغاير مشابهة للآلية التي يؤدي فيها التحسس بالـ Rh إلى فقر دم انحلالي لدى الوليد. تتعرض الأم للمستضد P1(A1) خلال الحمل الأول، وفي الحمل التالي تقوم بإنتاج كميات عالية من IgG ضد الصفيحات الجنينية إيجابية الـ P1(A1). تعبر الأضداد المشيمة وتتفاعل مع الصفيحات المستهدفة مسببة تخريباً محيطياً للصفيحات عن طريق الـ RES. قد يكون نقص الصفيحات المناعي المغاير شديداً، ولكن لا ينبئ ذلك بالضرورة أن النزف سيحدث في الرحم قبل الولادة، وقت الولادة أو في الأيام الأولى من الحياة. تستخدم الصفيحات الوالدية التي لا تحوي P1(A1) وكذلك IV IG لعلاج النزف ولإعادة تعداد الصفيحات إلى مستواه الطبيعي.

قد يحدث نقص الصفيحات المغاير بعد نقل الدم عند الكهول (الفرفرية التالية لنقل الدم). وكما لدى الولدان، تعتمد هذه الحالة على التعرض لمستضد صفيحي مغاير شائع مثل P1(A1) غير الموجود على صفيحات المريض الأصلية. يحدث هذا الاضطراب غالباً بعد نقل الصفيحات أو الكريات الحمر إلى امرأة متماثلة اللواقح بالنسبة لـ P1(A1) وممنعة تجاه الـ P1(A1) كنتيجة لحمل سابق أو بشكل أكثر ندرة في أي مريض أصبح ممنعاً بعد نقل دم سابق أكثر من 90٪ من المتبرعين بالدم يظهرون المستضد P1(A1) على الصفيحات. وبالنتيجة حتى منتجات الكريات الحمر المشوبة بالقليل من الصفيحات تحوي المستضد P1(A1). يؤدي تفاعل الذكرى تجاه المنتج الدموي إلى تخريب الصفيحات الموجودة في ذلك المنتج، وأكثر من ذلك وبشكل مثير للدهشة، تخريب الصفيحات الأصلية للمريض والتي لا تظهر المستضد P1(A1). الفيزيولوجيا المرضية لهذه الفرفرية التالية لنقل الدم غير واضحة، على الرغم من أن الدلائل تقترح بأن الصفيحات الأصلية قد تتخرب إما بشكل غير نوعي بواسطة الـ RES أو بامتصاص الـ P1(A1) على صفيحات المضيف. كما في الوليد، يعالج هؤلاء المرضى بالـ IV IG، وعند الحاجة لنقل آخر فإنه يجب أن يتم عن معطي متماثل اللواقح للمستضد P1(A1). على الرغم من أن P1(A1) هو أشيع سبب لنقص الصفيحات المناعي المغاير، فإن هناك

الجدول 52-2. الأساس الجزيئي لنقص الصفيحات المناعي المغاير

| الغليكوبروتين | مستضدات مغايرة | تواتر النمط الظاهري | الحمض الأميني والتوضع |
|---|---|---|---|
| GPIII a | HPA-1a/1b | 0.25/0.98 | لوسين/برولين: 33 |
| GPI b | HPA-2a/2b | 0.14/0.99 | تيرونين/ميتونين: 145 |
| GPII b | HPA-3a/3b | 0.70/0.91 | إيزولوسين/سيرين: 843 |
| GPIII a | HPA-4a/4b | 0.01/0.99 | أرجنين/غلوتامين: 143 |
| GPI a | HPA-5a/5b | 0.21/0.99 | حمض الغلوتامين/ليزين:505 |
| GPIII a | HPA-6a/6b | NA | برولين/حمض الغلوتامين: 407 |
| GPIII a | HPA-7a/7b | NA | برولين/حمض الغلوتامين: 407 |
| GPIII a | HPA-8a/8b | NA | أرجنين/سيستين: 636 |

NA = معلومات غير متوفرة

مستضدات مغايرة أخرى وجد أنها تحدث هـذه المتلازمـة السـريرية (الجدول 52-2).

قد ينجم نقص الصفيحات لدى الوليد عن ITP لدى الأم. أضداد الصفيحات عادة من النمط IgG الذي قد يعبر المشيمة محرضاً على حدوث نقص صفيحات لدى الجنين. ولكن حدوث نقص صفيحات هام لدى الوليد نادر. ويحدث في أقل من 10٪ من الولدان المعرضين لها. وتشير الدلائل بأن نقص الصفيحات لدى الوليد يزداد إذا كانت والدته مصابة بالـ ITP مع تعداد صفيحات أقل من 75000/ميكروليتر. تحتاج الأم في بعض الحالات لعلاج الـ ITP بهدف إنقاص عبور الأضداد الذاتية الوالدية عبر المشيمة. على الرغم من أنه في معظم حالات ITP الأموي، يكون نقص الصفيحات الجنين غير شائع أو خفيف. ومن الممكن أن تتم بأمان الولادة بالطريق المهبلي.

## نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين

هو أيضاً من طبيعة مناعية. وعلى الرغم من ذلك فإن نقص الصفيحات المحرضة بالهيبارين يجب أن يفرق عن الأشكال الأخرى من الـ ITP المحرض بالأدوية بسبب إمكانية حدوث اختلاطات خثرية قاتلة وبسبب الفيزيولوجيا المرضية المميزة. سيطور حوالي 25٪ من المرضى المعالجين بالهيبارين غير المجزأ (UFH) الأضداد (نستطيع تحديدها بالـ ELISA) تجاه المعقد المكون من الهيبارين والعامل الصفيحي الرابع (PF4)، يتحرر الأخير من الحبيبات عقب تفعيل الصفيحات. عند علاج هؤلاء المرضى بالهيبارين ثانية. فإن ما يقارب 10-20٪ منهم يصابون بالـ (HIT)، مع تعداد صفيحات يتراوح غالباً بين 50000 و100000/ميكروليتر. بالمقارنة مع UFH، فإن معدل وقوع HITلدى المرضى الذين تلقوا فقط الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) منخفض أكثر، فقط خمس إلى عشر معدل الوقوع بالـ UFH. على أي حال، فإن آلية حدوث نقص الصفيحات لكلا UFH وLMWH يبدو أنها متشابهة: ربط الـ FC الخاص بالأضداد الموجهة إلى معقد الهيبارين - PF4 يؤدي ارتباط الـ FC إلى تبييغ الإشارة في الصفيحة محرضاً التفعيل. تحرير محتوى الحبيبات. تخريب الصفيحات. وبالتالي نقص الصفيحات. على الرغم من أنه يمكن إعادة تمثيل هذه الاستجابة التخثرية في الزجاج لدى معظم المرضى المصابين بالـ HIT، إلا أنه أقل من 10-20٪ من المرضى المصابين بالـ HIT يطورون عملياً اختلاطات تخثرية، ولكن قد تكون هذه الاختلاطات شديدة. وعلى الرغم من أن التخثر اكثر شيوعاً في المرضى الذين لديهم مرض قلبي وعائي ويتلقون جرعة كاملة من الهيبارين. فإن أي جرعة من الهيبارين يمكن أن تؤدي إلى خثار حتى الهيبارين القليل المستخدم لفتح الإبرة ضمن الوريد. قد تحدث صمات خثرية وريدية وشريانية بينما يتناول المريض الهيبارين وحتى بعد قطع الهيبارين، وهو تأثير ربما يتواسط استمرار وجود جزيئات صفيحية جوالة تحرض على التخثر. قطع تناول الهيبارين أمر حاسم، وأكثر من ذلك، فعلى الرغم من أن الأضداد تتحرض بالهيبارين غير المجزأ، فإن أكثر من 80٪ من هذه الأضداد تتفاعل بشكل متصالب مع الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي، وحوالي 15٪ تتفاعل مع المواد الشبيهة بالهيبارين وبذلك فإن المعالجة المضادة للتخثر قصيرة الأمد المفضلة لدى المصابين بالـ HIT هي المركبات الشبيهة بالهيرودين (مثل Lepirudin) والـ Argatroban. لا تتفاعل مثبطات الترومبين المباشرة بشكل متصالب مع أضداد المعقد هيبارين PF4. ويكون الوارفارين الخيار الأمثل كعلاج مضاد للتخثر طويل الأمد. استخدام الوارفارين كعلاج قصير الأمد في المراحل الباكرة من HIT وخاصة إذا لم يترافق مع تغطية بمضادات التخثر الأخرى قد يؤدي إلى خثار مميت في الأطراف لدى هؤلاء المرضى. وربما ينتج عن ذلك عوز البروتين C، وهذا مشابه لما يحدث في متلازمة تنخر الجلد المرافق للوارفارين (انظر الفصل 53).

## التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC

أحد أشيع الأسباب المهددة للحياة والتي تؤدي إلى تخريب صفيحات غير مناعي هو الـ DIC الذي يترافق مع الإنتانات، الخباثات، الأمراض الكبدية المتقدمة، والاضطرابات الأخرى التي تحرض تحرر الذيفانات الداخلية أو تسبب أذية نسيجية شديدة (جدول 52-3). في الـ DIC الناجم عن إنتان جرثومي، يتم تحريض السبيل الخارجي بواسطة الذيفان الداخلي الجوال والذي يزيد من إظهار العامل النسيجي على سطح الوحيدات الجوالة والخلايا البطانية، وهي عملية تؤدي إلى إنتاج ضخم للترومبين والفيبرين يحدث توضع الفيبرين ضمن كامل السرير الوعائي. مع نقص متزامن في القدرة الحالة للفيبرين. ويؤدي ذلك إلى اعتلال وعائي خثري أو اعتلال وعائي مرافق لاعتلال الأوعية الشعرية. وبالتالي حدوث أذية عضوية. تفعيل الترومبين للصفيحات وعوامل التخثر الجوالة يتجاوز القدرة التركيبية للنقي والكبد. على التوالي. مما يؤدي إلى نقص صفيحات بالإضافة إلى تطاول PT، PTT. وهكذا فعلى الرغم من أن الآفة البدئية في الـ DIC هي

الجدول 52-3. أسباب التخثر المنتشر داخل الأوعية

| |
|---|
| الإنتان أو الذيفان الداخلي |
| تجرثم الدم بسلبيات الغرام |
| الأذية النسيجية |
| الرض |
| أذية رأس مغلقة |
| الحروق |
| نقص الإرواء أو هبوط الضغط |
| أمراض خبيثة |
| كارسينوما غدية |
| ابيضاض نقوي حاد بالسليفات |
| اضطرابات وعائية بدئية |
| التهاب الأوعية |
| ورم وعائي عرطل (Kasabach - Merritt). |
| أم دم أبهرية |
| خثرة قلبية جدارية |
| أسباب خارجية |
| سم الأفعى |
| حقن عوامل مفعلة (معقد البروترومبين المركز). |

تشكيل خثرة فإن ما يحدث في النهاية هو اعتلال تخثر استهلاكي. يؤدي والعوامل الجوالة، والتي تم استهلاكها، إلى نزف مخاطي، ولاسيما في السبيل الهضمي مع نز مميز في أماكن الحقن الوريدي.

في اعتلال التخثر الاستهلاكي المرافق لـ DIC، تكون مستويات الفيبرينوجين عادة منخفضة، ولكنها قد تكون طبيعية أو مرتفعة قليلاً، حيث يؤدي تفاعل الطور الحاد اتجاه الإنتان أو الحدثية المرضية المرافقة إلى زيادة إفراز الفيبرينوجين عملياً وهذا ما يؤدي إلى مستويات طبيعية أحياناً للفيبرينوجين على الرغم من وجود الـ DIC. ولذلك لا يجب نفي الـ DIC بسبب وجود مستويات طبيعية للفيبرينوجين. يطلق انحلال الليفين في الـ DIC بواسطة جلطة الليفين والـ TPA (محرضات البلاسمينوجين النسيجية)، وتظهر الفحوصات المخبرية عادة زيادة نواتج تحطم الفيبرين إلى اكثر من 40 مكغ/مل (تحطم الفيبرينات أحادية الوحدة). وارتفاع D- dimer إلى أكثر من 0.5 مكغ/مل (تحطم الروابط فيبرين - فيبرين). على الرغم من أن نواتج تحطم الفيبرين يرتفع عادة في الـ DIC فإن ذلك يبقى غير نوعي. على عكس ارتفاع D- dimer الذي هو اكثر نوعية لـ DIC وغالباً ما يستعمل لإثبات نتائج معايرة نواتج تحطم الفيبرين.

قد يتحرض الـ DIC المزمن باستهلاك الصفيحات وعوامل التخثر ضمن خثرات كبيرة تشاهد في أمهات الدم، الأورام الوعائية والخثرات الجدارية. من الأسباب الاستثنائية لـ DIC المزمن للأمراض الخبيثة، وغالباً كارسينوما غدية أو ابيضاض نقوي حاد بالسليفات، تفرز الخلايا الخبيثة. وفي هذه الاضطرابات مواد إما أن تقوم بتفعيل العامل X أو تزيد فعالية العوامل Xa، يقود تفعيل العامل x إلى تشكيل معقد البروترومبيناز، إنتاج الترومبين. ومن ثم تفعيل واستهلاك الصفيحات، ويكون الـ DIC المزمن في هذه الحالة كافياً لإحداث تطاول خفيف في الـ PT, PTT بسبب حدوث استهلاك كافٍ في عوامل التخثر. من الناحية السريرية يراجع هؤلاء المرضى بقصة التهاب وريد خثري هاجر (متلازمة Trousseau) أو التهاب شغاف خثري غير جرثومي (التهاب شغاف دنفي Marantic).

تهدف معالجة الـ DIC إلى ما يلي: (1) علاج الاضطراب الأساسي كاستخدام الصادات لعلاج الإنتان، أو العلاج الكيماوي لعلاج المرض الخبيث، (2) معالجة دموية داعمة تتضمن الصفيحات، الرسابة القرية (لتعويض الفيبرينوجين)، والبلاسما الطازجة المجمدة. (3) إيقاف تفعيل عوامل التخثر والصفيحات بالنسبة للهدف الثالث فإن مضادات التخثر لا تستخدم إلا إذا كان هناك ميل نحو التخثر أكثر منه للنزف، كما يشاهد في الصممات الخثرية الشريانية المرافقة للخثرة الجدارية بالقلب او التهاب الوريد الخثري الهاجر المشاهد في متلازمة Trousseau. هذه الاختلاطات الخثرية لـ DIC المزمن مقاومة للوارفارين غالباً، وغالباً ما يحتاج شفاء الـ DIC إلى معالجة مضادة لـ Xa أكثر شدة (UFH أو LMWH)، بالإضافة إلى المعالجة الناجحة للمرض الخبيث أو المرض المستهلك بالإضافة إلى العوامل المضادة لـ Xa، فإن معالجات تجريبية للإنتان والـ DIC المرافق تبدو واعدة، وتتضمن البروتين C المفعل الذي وجد أنه ينقص معدل الوفيات المرافقة لـ DIC المرافق لإنتان، ولا تزال الدراسات حوله مستمرة.

## فرفرية الصفيحات الخثارية TTP

هو سبب غير مناعي آخر يقود إلى تفعيل واستهلاك الصفيحات. المرضى الذين لديهم TTP خلقية ناكسة، يكون البروتياز الشاطر لعامل فون ويليبراند (VWF) غائباً. أما أولئك الذين لديهم TTP مكتسبة بدون قصة عائلية يملكون عادة ضد، غالباً IgG، يحصر الوظيفة الطبيعية لهذا البروتياز الشاطر لـ VWF. يقود عوز وظيفة البروتياز إلى نقص إزالة عديدات وحدة VWF عالية الوزن الجزيئي وبالتالي ارتفاع مستوياتها بالدم. وهذا ما يزيد من التصاق الصفيحات واستهلاكها دون تفعيل سبيل التخثر. لذلك، الـ PT و الـ PT طبيعيان. يبدو أن الـ TTP الحادثة بعد العلاج الكيماوي (Mitomycine C) والمرافقة للخمج بالـ HIV تملك إمراضية مشابهة. يترافق الـ TTP (غالباً ما يكون شديداً) مع اعتلال أوعية شعرية وكريات حمر منفلقة (Schis tocytes) في اللطاخة المحيطية مع زيادة مستويات الـ LDH ناتجة عن انحلال الكريات الحمر. انسداد الأوعية الدقيقة في أعضاء متعددة بسبب العديد من الأعراض وخاصة في الدماغ، والكلية. الخماسي العرضي التقليدي (الحمى، نقص الصفيحات، انحلال دم مرافق لاعتلال الأوعية الشعرية، الأعراض العصبية، وقصور الكلية). يتواجد في أقل من 25٪ من المرضى المصابين بالـ TTP.

يعتمد علاج الـ TTP على إزالة الأضداد وإعادة إملاء نشاط خمائر البروتياز الشاطرة وغالباً من خلال تبديل البلازما حيث تتم إزالة بلازما المريض واستبدالها بالبلازما الطازجة المجمدة وتكون غالباً Cryo- Poor لإنقاص مستوى عامل فون ويليبراند عديد القطع في البلازما المنقولة. وغالباً ما تعطى بنفس الوقت الستيروئيدات وأدوية مضادة للصفيحات (الأسبرين، dipyridamole)، لكن الفائدة من استخدام هذه الأدوية لا تزال مثار للجدل. نقل الصفيحات مضاد استطباب نسبي في TTP ولكن لا يزال يستعمل بدون تأثيرات جانبية عندما يجرى قبل الإجراءات العدوانية (الغازية). يعتبر أغلبية المؤلفين

المتلازمة الانحلالية اليوريميائية (HUS) جزءاً من الطيف المرضي لـ TTP، إلا أن فقر الدم الانحلالي والقصور الكلوي في الـ (HUS) لا تترافق باضطرابات عصبية. ومرضى HUS لا تحدث لديهم نفس الدرجة من نقص الصفيحات أو الكريات المتفلقة كما في الـ TTP.

أكثر من ذلك، لا تترافق هذه المتلازمة مع خلل في فعالية البروتياز الشاطر لـ (VWF). على عكس TTP، فإن الـ HUS يشاهد غالباً في الأطفال، وبشكل أقل في الكهول. المصابين بالتهاب كولون نزفي الناجم عن الإصابة بالجراثيم المشبهة بالشيغلا والمنتجة للذيفان، ولاسيما E-coli ذات النمط المصلي 0157-H7. تقترح الفيزيولوجيا المرضية المشابهة لتشكل الخثرات الصفيحية من الأوعية الشعرية بأن الـ HUS تشكل جزءاً من طيف TTP، وفي الحقيقة فإن مرضى الـ HUS يستجيبون لفصادة البلازما مع تبديل البلازما، بالإضافة إلى الديال حتى استعادة الوظيفة السليمة للكلية.

## نقص الصفيحات المرافق لارتفاع الضغط المحرض بالحمل

يحدث نقص صفيحات لدى المرأة الحامل، والسبب غالباً هو التمدد الدموي والفيزيولوجيا الطبيعية للحمل التي تجعل تعداد الصفيحات عادة ما بين 100000-150000/ميكروليتر، ولا تترافق هذه التعدادات مع اختلاطات جنينية أو والدية، وبالعكس فإن الأسباب المناعية الذاتية لتخرب الصفيحات (كما ذكر سابقاً) وارتفاع الضغط الشرياني المحرض بالحمل يؤدي إلى تعداد أقل من 100000/ميكروليتر مع حدوث اختلاطات ويتضمن طيف ارتفاع الضغط المحرض بالحمل ارتفاع الضغط المترقي باتجاه بيلة بروتينية، خلل في وظيفة الكلية (ما قبل إرجاج) أو إحداث وذمة مخية مع اختلاطات (إرجاج). قد يظهر نقص الصفيحات كعرض متأخر في سياق ارتفاع الضغط المحرض بالحمل، وغالباً وقت الولادة أو بشكل متأخر في الثلث الأخير من الحمل. وتتميز متلازمة HELLP المرافقة بانحلال دموي، ارتفاع خمائر الكبد، مع تعداد صفيحات منخفض. ومن المحتمل أن نقص الصفيحات المترافق مع ارتفاع الضغط المحرض بالحمل ومتلازمة HELLP ينتج عن استقلاب غير طبيعي للبروستاغلاندينات الوعائية يقود إلى استهلاك الصفيحات، اعتلال وعائي، انسدادات في الأوعية الشعرية. وتكون هذه الاضطرابات عكوسة عادة بولادة الجنين والمشيمة وفي حالات قليلة استعمل الـ IVIG أو فصادة المصورة بنجاح لعلاج هذا الاضطراب. إذا لم يتحسن بعد الولادة. يجب أن نأخذ بعين الاعتبار الأمراض الأخرى التي تدخل في التشخيص التفريقي مثل TTP.

## متلازمة أضداد الفوسفولبيد

لا تترافق هذه المتلازمة مع نزف بخلاف الـ TTP المرافق للذأب الحمامي الجهازي، حيث تتميز هذه المتلازمة بنقص صفيحات تخريبي، خثارات متكررة، أو إجهاض. وتشخص هذه المتلازمة بإثبات وجود مضاد التخثر الذأباني و/أو أضداد الكارديولبين. قد تكون هذه المتلازمة بدئية (دون وجود المعايير التشخيصية الخاصة بالـ SLE) أو تكون ثانوية للذأب الحمامي الجهازي. ينجم نقص الصفيحات المشاهد في متلازمة أضداد الفوسفولبيد عن زيادة التخريب المحيطي للصفيحات وليس نتيجة وجود أضداد نوعية للصفيحات. والسبب هو حدوث اعتلال وعائي مع استهلاك للصفيحات ضمن الأوعية الشعرية. قد يمنع الاستخدام المكثف طويل الأمد للوارفارين والـ LMWH، وأحياناً الأسبرين أو الأدوية الأخرى المضادة للصفيحات، من حدوث الاختلاطات الخثرية، ويعيد تعداد الصفيحات إلى الوضع الطبيعي (انظر الفصل 53).

## نقص الصفيحات الناجم عن تمدد الدم

بالإضافة إلى أسباب نقص الصفيحات المذكورة من احتجاز ونقص إنتاج وزيادة تخريب، قد ينجم نقص الصفيحات عن تمدد الدم، ويحدث هذا عادة بعد نقل الكريات الحمر والمصورة بكميات كبيرة ولاسيما في الرضوض، أو المجازة القلبية الرئوية، حيث يحدث بسببها تمدد هام في الدم بسبب إضافة دوران خارج الجسم إلى جهاز الدوران الطبيعي، وأكثر من ذلك، بالإضافة إلى التمدد الدموي الحادث بسبب المجازة، فإن الصفيحات المتعرضة للمجازة القلبية الرئوية تصاب بخلل مؤقت نتيجة التفعيل وفقدان المستقبلات الغشائية. قد يكون هذا الاضطراب خفيفاً ومؤقتاً، ولكنه أحياناً يكون شديداً مؤدياً إلى النزف وخاصة بعد الاستخدام طويل الأمد للمجازة. بعد إغلاق المجازة أو حال شفاء المرض الحاد، فإن تعداد الصفيحات يعود إلى الوضع الطبيعي خلال 48-72 ساعة. إلا أننا قد نحتاج إلى نقل الصفيحات لعلاج النزف الهام لدى هؤلاء المرضى ريثما يستقر عدد الصفيحات.

# النزف الناجم عن اضطرابات الصفيحات: الاضطرابات الصفيحية النوعية (الوظيفية).

## الأسبرين والأسباب المكتسبة في خلل عمل الصفيحات

إن قدرة الصفيحات على الالتصاق إلى الأوعية المتأذية وجذبها لصفيحات إضافية باتجاه الخثرة مهم للغاية في الإرقاء البدئي، ولا سيما عند إجراء جراحة للمرضى، من الأسئلة الهامة التي تطرح في المسح ما قبل العمل الجراحي هي إذا كان المريض يتناول أدوية تتعارض مع وظيفة الصفيحات مثل الأسبرين، وكما لوحظ في الفصل 51 يحصر الأسبرين بشكل غير عكوس الاستقلاب الطبيعي لحمض الآراشيدونيك، وبالتالي تتأثر كل الصفيحات المتعرضة لأسبرين بشكل غير عكوس ولا تستجيب لحمض الآراشيدونيك حتى عند إيقاف تناول الأسبرين. إن نموذج التجمع الصفيحي المحرض في حال وجود الأسبرين ملخص في الجدول 52-4. وعلى عكس مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية الأخرى (مثل الأندوميتاسين) تؤدي إلى تثبيط عكوس للسيكلو أوكسيجناز، وتستعيد الصفيحات وظيفتها بعد 24-48 ساعة من قطع الدواء. يكون عادة النزف المترافق مع الأسبرين أو الأدوية اللاستيروئيدية الأخرى خفيف، وقد لا نحتاج إلى قطع تناول الأسبرين، وخاصة أن تأثيره على الصفيحات محبذ لدى المرضى الذين هم على خطورة لحدوث السكتة أو احتشاء القلب.

**الجدول 52-4. الأضطرابات التي تسبب خلل في التجمع الصفيحي**

| | الاستجابة للشاذات | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ابينفرين | ADP | كولاجين | حمض الأراشيدونيك | رستوستين |
| أسبرين/NSAID | # | # | *↓. NL | ↓ | NL |
| داء غلانزمان | غائب | غائب | غائب | غائب | # |
| تناذر برنادر سوليد | NL | NL | NL | NL | غائب |
| مرض الاختزان التجمعي | ↓ | # | ↓ | NL,↓ | # |
| تناذر هرمانسكي بودلاك | ↓ | # | ↓ | NL | # |
| تناذر الصفيحة الرمادية | ↓ | ↓ | ↓ | NL | NL |
| VWD | NL | NL | NL | NL | ↓: NL+ |

*يؤدي الأسبرين لنقص تجمع الصفيحات مع تعداد قليل من الكولاجين، ولكن التجمع طبيعي مع مقدار عال من الكولاجين.

+فون ويليبراند النوع B2 نجد لدى المرضى زيادة في التجمع مع مقدار منخفض من الرستوستين. وتجمع ناقص أو طبيعي مع مقدار معياري من الرستوستين.

↓ = ناقص، # = الموجة البدئية فقط. NL = طبيعي. NS AID = الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية، VWD = مرض فون ويليبراند.

على أي حال. فقد وجد أن تسريب الـ desmopressin (DDAVP) لمعالجة نقص الصفيحات الناجم عن الأسبرين. فعالاً في إنقاص زمن النزف. وأحياناً يكون نقل الصفيحات مناسباً. في أغلبية الحالات. يكفي نقل الصفيحات وحيد للصفيحات المأخوذ من 4-6 متبرعين عشوائيين لإعادة الإرقاء الدموي إلى وضع الاستقرار. اضطراب الوظيفة الصفيحية والنزف الناجم عن الأدوية الأخرى (جدول 52-5) يعالج بشكل مشابه. بقطع الدواء ونقل الصفيحات عند الضرورة.

ينجم اضطراب وظيفة الصفيحات المرافق لتبولن الدم عن بروتينات تتراكم في القصور الكلوي. أكثرها أهمية هو (GSA) guanidinosuccinic acid . الذي يحرض على تشكيل مستويات عالية من أوكسيد النتريت No من قبل الخلايا الاندوتليالية الوعائية. ويثبط كلا المركبين وظيفة الصفيحات. ولكن تقترح المعطيات أن الـ No هو الذي يتواسط التأثير المثبط لـ GSA على وظيفة الصفيحات. السيطرة على قصور الكلية بالتحال والمحافظة على مستوى الهيماتوكريت يكون عادة كافياً للحفاظ على وظيفة الصفيحات. على أية حال. فإن النزف

**الجدول 52-5. الأدوية المؤثرة على وظيفة الصفيحات**

**المثبطات القوية**

Abciximab (وغيره من مضادات GPIIb/IIIa أو مركبات RGD . anti).

الأسبرين (موجود غالباً فوق منضدة الصيدلي).

Ticlopidine/ clopidogrel (حاصرات مستقبل ADP)

الأدوية المضادة لالتهاب الغير ستيروئيدية.

**المثبطات المعتدلة**

الصادات (بنسليات، سيفالوسبورينات، نتروفورانتوئين)

دكستران

حالات الليفين

الهيبارين

Hetastarch.

**المثبطات الضعيفة**

الكحول

نتروغليسيرين

نتروبروسيد

الحاصل لدى مرضى تبولن الدم يبقى مشكلة شائعة ولاسيما في سياق قصور الكلية الحاد. تتضمن المعالجة قصيرة الأمد لاضطرابات وظيفة الصفيحات الديسموبروسين (DDAVP). والذي ظهر أنه ينقص من النزف بشكل واضح. بالإضافة إلى الرسابة القرية. وتبدي الأستروجينات المقترنة بعض الفائدة كعلاج طويل الأمد قد يكون نقل الصفيحات مفيداً في المرضى الذين لديهم نزف مهدد للحياة مع قصور كلوي. ولكن فعالية هذه المعالجة قصيرة الأمد لأن الصفيحات المنقولة سرعان ما تتأثر بتبولن الدم.

## اضطراب وظيفة الصفيحات الخلقي

تصيب العيوب الوظيفية الموروثة للصفيحات المستقبلات والحبيبات الصفيحية. هناك متلازمتان نادرتان جداً تصيبان المستقبلات الصفيحية هما متلازمة Bernard- saulier ووهن الصفيحات لـ Glamzmann. تنتج متلازمة برنارد - ساولر عن نقص الإظهار السطحي للمستقبل GPI b (المستقبل الأساسي لـ (VWF)) وبشكل اكثر ندرة نقص وظيفة المستقبل GPI b. تتميز هذه المتلازمة بنقص خفيف في الصفيحات. زيادة في زمن النزف. صفيحات كبيرة. واضطراب نزفي خفيف إلى معتدل. يوضع التشخيص عادة في الطفولة ولكن في حالات قليلة لا يتظاهر المرضى حتى البلوغ. يبدي التشخيص المخبري لمتلازمة برنارد ساولر غياب التجمع الصفيحي استجابة للريستوسفين (انظر الجدول 52-4) على الرغم من وجود مستويات كافية ووظيفة طبيعية VWF. والذي يشكل التميم الطبيعي للريستوسيتين ( Rcof). يتميز وهن الصفيحات لغلانزمان بزيادة زمن النزف مع مستويات غير طبيعية من المستقبل GPII b/IIIa (مستقبل VWF والفيبرينوجين) أو بشكل أكثر ندرة تواجد عدد طبيعي من هذه المستقبلات التي تكون فاقدة الوظيفة. يراجع المرضى عادة بقصة نزف منذ الطفولة. يبدي فحص التجمع الصفيحي في هذا المرض غياب أو نقص الاستجابة لكل محرضات التجمع الصفيحي عدا الريستوستين (جدول 52-4). يصحح نقل الصفيحات النزف الناجم عن كل من متلازمة برنارد ساولر ووهن الصفيحات لغلانزمان. على كل حال. وبسبب الخطورة الكبيرة للتمنيع المغاير بنقل الصفيحات المتكرر فإن هذه المعالجة يجب أن تستعمل بشكل مدروس.

تتحدد الاضطرابات الموروثة في حبيبات الصفيحات بنوع الحبيبات الغائبة أو المعيبة. يتميز اضطراب تخزين جميعات الحبيبات الكثيفة Storage pool disease بنقص نسبي أو غياب الحبيبات الكثيفة مع نزف معتدل إلى شديد في المخاطيات. ونظراً لهذا الغياب في الحبيبات الكثيفة، فإن تحرر محتوى الحبيبات الذي يجذب ويفعل الصفيحات يتعطل وهكذا فإن المرض يتميز بنقص أو غياب موجة التجمع الثانوية تجاه معظم المحرضات (جدول 52-4). متلازمة Hermansky pudlok هو عوز مشابه في الحبيبات الكثيفة يترافق مع مهق عيني جلدي ونقص خفيف في الصفيحات. يحدث لدى هؤلاء المرضى نزف هام قد يحدث عفوياً ولكن غالباً ما يحدث بشكل مرافق للتداخلات الجراحية. متلازمة chediak- Higashi هي اضطراب عام بالحبيبات، يتميز بنزف خفيف، مهق جزئي. مع أخماج قيحية معاودة. تتميز متلازمة الصفيحات الرمادية بصفيحات رمادية أو عديمة اللون والتي يعوزها الاصطباغ على اللطاخة الدموية المحيطية. ويؤكد المجهر الإلكتروني غياب الحبيبات α و/أو محتوياتها. يأتي مرضى هذه المتلازمة بقصة نزف خفيف، ويبدي اختبار التجمع الصفيحي وجود نقص استجابة للأدرينالين. ADP. الكولاجين (الفراء). تعالج كل الاضطرابات التي تصيب الحبيبات الصفيحية بنجاح بتجنب الأسبرين والأدوية الأخرى المضادة للتجمع الصفيحي. وتنظيم الدورة الطمثية. باستخدام الهرمونات عند النساء، وبنقل الصفيحات عند حدوث النزف.

## داء فون ويليبراند VWD

تسبب اضطرابات البروتينات البلازمية التي تعمل كروابط تتواسط التصاق الصفيحات إلى الأوعية إلى نزف يشبه سريرياً النزف المشاهد في اضطرابات الأوعية أو الصفيحات (رعاف، نزف هضمي). يتركب VWD في الخلايا البطانية والنواءات ويتواسط تدحرج الصفيحات على طول الأوعية المتأذية وبالتالي التصاق الصفيحات في مكان الأذية (انظر 51-1). عامل VW هو جزيئة كبيرة تتكوثر لتشكل بروتينات عديدة الوحدة بأحجام مختلفة. عديدات الوحدة الأكبر تحوي عدداً أكبر من مواقع الالتصاق وبذلك تعطي فعالية أكبر في الإرقاء من جزيئات عامل VW الأصغر. يحدث لدى المرضى الذين لديهم مستويات ناقصة أو عيب في VWD تأخر في التصاق الصفيحات إلى الأوعية المتأذية. ويؤدي هذا إلى نزف مخاطي مع تطاول زمن النزف. يخدم VWD أيضاً كبروتين حامل للعامل VIII، وبالتالي فإن عوز VWD أو وجود ارتباط غير طبيعي بين العامل VIII وVWK أو وجود ارتباط غير طبيعي بين العامل VIII وVWK سيؤدي إلى تصفية سريعة للعامل VIII، ونقص مستوياته وبالتالي تطاول الـ PTT. لقد تم وصف العديد من الطفرات في مورثة VWF وقد تم تصنيفها ضمن ثلاثة أصناف رئيسية (جدول 52-6).

يصاب معظم المرضى بالنمط I من VWD. ويحدث فيه نقص خفيف إلى معتدل كمي في كل عديدات وحدة VWF، تنتج هذه الحالة عادة عن طفرة متخالفة اللواقح تورث بطريقة سائدة. يتميز النمط I من VWD بنقص متساوي في العامل الثامن. مستضد VWD، وفعالية Rcof. ويقيس Rcof قدرة بلازما المريض (الحاوية على VWF) على رص الصفيحات بوجود الريستوستين. يحدث لدى مرضى النمط الأول من VWD نزف خفيف إلى معتدل، وغالباً بالترافق مع الإجراءات السنية والجراحية فقط. عولج مرضى هذا النمط سابقاً بالرسابة القرية وهي غنية بعامل VWF. ولكن بسبب عدم القدرة على تخليصها من الفيروسات فقد وجدت بدائل أخرى. فالـ DDAVP يحرض الخلايا البطانية على تحرير VWF ويؤدي لزيادة مستضد VWF في المصورة، Rcof، ومستويات العامل الثامن. يستعمل DDAVP بمقدار 0.3 مكغ/كغ تحت الجلد. غالباً في النمط الأول من VWD مع نتائج ممتازة. إلا أنه قد يحدث تناقص واضح في الاستجابة لـ DDAVP، لأن الخلايا البطانية تحتاج الوقت لتشكيل دفعات جديدة من VWF بعد جرعات متتالية من هذا الدواء. وبذلك يجب استعمال مركزات VWF في بعض الأحيان لدى المرضى الذين لديهم أشكال أكثر شدة من النمط الاول لـ VWD. أو سوف يتعرضون لتحديات إرقائية لمدة أكثر طولاً. تحوي منتجات العامل الثامن، المخلصة من الفيروسات، والمنقاة بشكل معتدل (وليست المنقاة بالأضداد وحيدة النسيلة أو المؤشبة) كميات كبيرة من VWF (مثل: Humate- P) وتعتبر المعالجة المفضلة بعد DDAVP. النزف في النمط I من VWD نادر جداً أثناء الحمل. ونظراً للارتفاع الملحوظ لـ VWF أثناء الحمل فإن مستويات المستضد VWF وR cof تصبح طبيعية خلال الثلث الثاني أو الثالث من الحمل مما يلغي خطر النزف خلال هذه الفترة. لا يحدث

**الجدول 52-6. تصنيف داء فون ويليبراند VWD**

| | النوع 1 | النوع 2A | النوع 2B | النوع 2M | النوع 2N | ويليبراند الكاذب | النوع 3 | BSS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| الوراثة | AD | AD/AR | AD/AR | AD | AR | AD | AR/AD | AR |
| تعداد الصفيحات | NL | NL | NL,↓ | NL | NL | ↓,NL | NL | ↓,NL |
| زمن النزف | NL,↑ | ↑ | ↑ | ↑ | NL,↑ | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| PTT | NL,↑ | ↑,NL | ↑,NL | ↑ | ↑↑ | ↓,NL | ↑↑ | NL |
| VIII | NL,↓ | NL,↓ | ↓,NL | NL,↓ | ↓↓ | ↓,NL | ↓↓ | NL |
| VWF,Ag | NL,↓ | NL,↓ | ↓,NL | NL | NL | ↓,NL | Absent | NL |
| VWF,Ag | NL,↓ | ↓↓ | ↓,NL | ↓↓ | NL | ↓,NL | Absent | NL |
| عديد الجزئيات | NL,↓ | ↓H/I | ↓↓H | NL | NL | ↓↓H | Absent | NL |
| RIPA | NL,↓ | ↓↓ | ↑* | ↓ | NL | ↑* | ↓↓ | ↓↓ |

↑ = مزداد، ↓ = ناقص. *↑ = يزداد التجمع بمقدار قليل من الرستوستين. AD جسمي قاهر. AR = جسمي مقهور. BSS = برنارسولين. H = عديد الجزيئات عالي الوزن الجزيئي. I = عديد الجزيئات متوسط الوزن الجزيئي، NL = صنعي، PTT = زمن الترومبوبلاستين الجزئي، RIPA = تراص الصفيحات المحرض بالريستوسين. VWF,A g = مستوى مستضد عامل ويليبراند VWF, Rcof = نشاط العامل المساعد الريستوسين للعامل فون ويليبراند.

لدى الأغلبية العظمى من الحوامل المصابات بالنمط I من VWD اختلاطات نزفية أثناء الولادة ولا يحتاج لعلاج أثناء الحمل أو في فترة النفاس الباكرة.

ينتج النمط 2 من VWD عن طفرات متخالفة اللواقح مع نفوذية متنوعة تؤدي إلى عيوب وظيفية في جزيئة VWF. تتميز الاضطرابات الأكثر شيوعاً من النمط 2 بعوز نسبي في عديدات الوحدة الأكبر من VWF (جدول 52-6). عديدات الوحدة متوسطة وعالية الوزن الجزيئي تكون غائبة في الرحلان الكهربائي في النمط A2. مع نقص معتدل في وظيفة الصفيحات، ويبدي مرضى هذا النمط نقص في فعالية Rcof بشكل غير متناسب مع فعالية المستضد VWF. يستجيب مرضى VWD نمط A2 لمركز العامل VW وبشكل أقل لـ DDAVP. الجزيئة الشاذة في النمط B2 من VWD تملك ولعاً زائداً للصفيحات، وهي حالة تؤدي إلى فقدان عديدات الوحدة عالية الوزن الجزيئي من الدوران وتؤدي غالباً إلى نقص صفيحات وتبدي مقايسة التجمع الصفيحي في النمط B2 من VWD (انظر الجدول 52-6) زيادة غير طبيعية في ارتصاص الصفيحات استجابة للجرعات المنخفضة من الريستوستين، وفي المخبر فإن إضافة VWD الخاص بالمريض إلى صفيحات طبيعية يزيد الارتصاص الصفيحي المحرض بالريستوسين بشكل مشابه لما ذكر، مما يثبت شذوذ هذا العامل. الـ DDAVP سيزيد من تحرر VWF الشاذ لدى مرضى النمط B2 وبذلك فهو مضاد استطباب في هذا الاضطراب، وتستعمل بدلاً عنه مركزات VWF.

يبدي النمط M2 من VWD نقصاً في الوظيفة المعتمدة على الصفيحات مع موجودات مخبرية مشابهة للنمط A2، ولكن تكون عديدات الوحدة الكبيرة موجودة بالرحلان. يستجيب بعض مرضى هذا النمط لـ DDAVP، ولكن الأغلبية العظمى منهم يحتاجون لمركزات VWF. في النمط 2N من VWD، تنقص إلفه جزيئة VWF الشاذة تجاه العامل VIII، وبالتالي نقص بقيا العامل VIII وبالتالي ينتج نمط شكلي مشابه للناعور. لا تستجيب مستويات العامل VIII المنخفضة لحقن منتجات العامل VIII عالية التقنية، على عكس الناعور ولكنها تتحسن عند إعطاء مركزات VWF. مستويات الـ Rcof ومستضد VWF طبيعية في النوع 2N ولأن الطفرة في موقع ارتباط العامل الثامن لا تؤثر على وظيفة عامل ويليبراند أو مدة حياته.

المرضى النادرون والمصابون بالنمط 3 يحدث لديهم غياب كامل لـ VWF كنتيجة لوراثة أليلين معيبين لـ VWF. تخالفية اللواقح المركبة هذه تؤدي إلى غياب أو انخفاض شديد جداً في كل من المستضد VWF وRcof ومستويات تقدر بـ 3-10٪ من الطبيعي بالنسبة للعامل VIII. يصاب هؤلاء المرضى عادة بنزف شديد قد تقلد الناعور. لا يستجيب النمط 3 لـ DDAVP ويحتاج إلى نقل مركزات VWF.

يحدث VWD في حالات قليلة كمرض مكتسب، وغالباً كمرض شديد يشبه النمط A2 مع غياب عديدات الوحدة الكبيرة لـ VWF. ينجم VWF المكتسب عن تصفية غير طبيعية لعديدات الوحدة الأكبر من VWF ويترافق عادة مع اعتلالات الغاما غلوبولينات أحادية النسيلة، الأمراض اللمفاوية التكاثرية، أو النقيوم، بالإضافة إلى الخباثات والأمراض النقوية التكاثرية الأخرى المترافقة مع فرط الصفيحات. يعالج VWD المكتسب بنجاح باستخدام IVIG بالإضافة إلى علاج المرض المسبب.

# اضطرابات الفيبرينوجين

يعمل مولد الفيبرين كجسر يربط بين المستقبلات GPIIb/IIIa في اللحمة الصفيحية الصفيحية عند مواقع الأذية الوعائية. كما يخدم في المراحل الأخيرة من شلال التخثر لتشكيل خثرة الفيبرين. تترافق المستويات المنخفضة لفيبرينوجين الدم عادة مع الاضطرابات التي تزيد من استهلاكه مثل الـ DIC ولكن تم تسجيل حالات نادرة من عوز أو غياب الفيبرينوجين الخلقي. يعرف اعتلال فيبرينوجين الدم Dysfibrinogenemia على أنه وجود بروتين الفيبرينوجين شاذ. يحدث لدى مرضى اعتلال فيبرينوجين الدم نزف عادة بسبب نقص الوظيفة الالتصاقية. ولكن يصاب بعض المرضى بحالة من فرط التخثرية (ازدياد التأهب للتخثر). يكون اعتلال الفيبرينوجين وراثي في حالات قليلة، ولكن مكتسب غالباً نتيجة لمرض كبدي. كلا PTT، PT يتطاولان بشذوذات الفيبرينوجين الكمية والوظيفية (الجدول 52-7) تطاول زمن الترومبين أكثر نوعية لنقص مستوى الفيبرينوجين أو عند وجود جزيئة فيبرينوجين شاذة. برغم أن المثبطات مثل الهيبارين ونواتج تدرك الفيبرين تؤدي إلى تطاول زمن الترومبين أيضاً. زمن الريبتيلاز reptilase time لا يتأثر بوجود الهيبارين. يمكن استخدامه لنفي إمكانية تلوث العينة المأخوذة بالهيبارين. يعالج كل من نقص الفيبرينوجين واعتلال الفيبرينوجين بالرسابة القرية. وهو المنتج الدموي الأغنى بالفيبرينوجين.

# النزف الناجم عن اضطرابات عوامل التخثر

## الناعور والعوز الوراثي للعوامل الأخرى

مع وجود وظيفة صفيحية سليمة فإن التخثر البدئي يبدأ بارقاء الأذية الوعائية ويحافظ على سلامة المخاطية. ولكن إذا وجدت اضطرابات

**الجدول 52-7. نتائج المسح المخبري في حالات عوز عوامل التخثر**

| العامل الناقص | نسبة الحدوث | PT | PTT | TT |
|---|---|---|---|---|
| الفيبرينوجين I | نادر | ↑ | ↑ | ↑ |
| البروترومبين II | نادر جداً | ↑ | ↑ | ↑ |
| V | 1000.000/1 | ↑ | ↑ | طبيعي |
| VII | 500000/1 | ↑ | طبيعي | طبيعي |
| VIII | ذكور 5000/1 | طبيعي | ↑ | طبيعي |
| IX | ذكور 30000/1 | طبيعي | ↑ | طبيعي |
| X | نادر* | طبيعي | ↑ | طبيعي |
| XI أو +HMWK | نادر | طبيعي | ↑ | طبيعي |
| أو +PK | | | | |
| | | | | طبيعي |
| XIII | نادر | طبيعي | طبيعي | طبيعي |

*ماعدا اليهود الأشكناز (4٪ تقريباً هم متخالفوا اللواقح لعوز العامل XI).

* لا يترافق مع نزف سريري.

↑ = مزداد، HMWK = مولد الكينين عالي الوزن الجزيئي،

NL = طبيعي، PK = طليعة الكاليكرئين.

PT = زمن البروترومبين، PTT = زمن الترومبوبلاستين الجزئي، TT = زمن الترومبين.

الجدول 52–8. دليل مقدار عامل الإعاضة في الناعور A وB

| الأذية | العامل الثامن (وحدة/كغ) | | العامل التاسع (وحدة/كغ) | |
|---|---|---|---|---|
| | المقدار الأولي | الصيانة | المقدار الأولي | الصيانة |
| الوقاية النية | 20 | 10–20 كل 12 ساعة | 10–20 | 20 كل 12 ساعة |
| النزف المفصلي | 10–20 | 10–20 كل 12 ساعة | 30–60 | 20 كل 24 ساعة |
| ورم دموي ضمن العضلات | 20–30 | 20 كل 12 ساعة | 30–50 | 30 كل 24 ساعة |
| رض أو جراحة | 50 | 20–30 كل 8 ساعات | 60–100 | 40–80 كل 24 ساعة |

بعوامل التخثر فإن السدادة الصفيحية الأساسية لن تصبح صلبة عن طريق التخثر الثانوي الطبيعي والنتيجة هي تمزق الخثرة وحدوث النزف. هذا النزيف يختلف عن ذلك النزيف الصفيحي النموذجي، حيث أن نقص التخثر يقود إلى نزف في الأنسجة العميقة والمفاصل. وفي حالات النقص الأخف يمكن أن يتظاهر كنزف بمظهر متأخر بعد الجراحة. يظهر معظم المرضى ذو النقص الكبير في عوامل التخثر نتائج غير طبيعية بالفحوصات المخبرية (انظر الجدول 52-7) برغم أن مرضى النقص الخفيف قد يأتوا بنزف مع أن الفحوص التخثرية لديهم طبيعية.

إن النقص المرتبط بالجنس X- Linked للعامل الثامن (الناعور A) والعامل التاسع (الناعور -B) هو الأكثر شيوعاً بعد VWD. الناعور A أعلى بست مرات من الناعور B. تقريباً 50٪ أو أكثر من حالات الناعور -A الشديد تحدث كنتيجة لانقلاب القسم الأكبر من المورثة الذي ينتج عنه غياب لكامل الفعالية. وتميل طفرات أخرى لتنتج مرضاً أخف شدة. ولدى معظم مرضى الناعور -B طفرات أنتجت لديهم عاملاً XI فاقداً لوظيفته وغير طبيعي. يمكن أن تحل النتائج الموحدة للتحاليل الوظيفية والمستضدية مشكلة ما إذا كان العوز في البروتين أو في وظيفة البروتين. ويمكن تصنيف كلا النمطين B,A بحسب مستويات العامل الناقص يتصف النقص الشديد بغياب العامل VIII أو IX (<1٪) بينما المرضى ذوي الناعور المتوسط والخفيف الشدة يكون لديهم نسبة للعوامل تتراوح بين 1–5٪ أو أكثر بالنسبة للعامل VIII وأكثر من 5٪ بالنسبة للعامل IX. يشخص الناعور A وB الشديد في الطفولة ويتظاهر على شكل نزف داخل العضلات والمفاصل والنسج الرخوة ولأنهما مرتبطان بالصبغي X تحديداً فإنهما يشاهدان على وجه الخصوص في الذكور حيث تكون والدة المريض حاملة للناعور بـ 50٪ من الأحوال لديهم المرض. وعلى أي حال (25–30٪) من حالات المصابين بالناعور تنتج عن طفرات حديثة دون أن يكون هناك أي قصة مرض عائلي. وفي حالات أكثر ندرة تكون الإناث الحاملات للمرض واللاتي لديهن تثبيط شديد متجانف للعامل X مصابات باضطراب نزفي خفيف. النزف غالباً عفوي في الناعور الشديد. بالإضافة إلى شيوعه بعد أي نمط من الجراحة أو حتى رض خفيف.

يحدث النزف في الناعور بشكل متكرر في المفاصل وخلف البريتوان، وتحصل أيضاً بيلة دموية ونزف داخل القحف. أو في المخاطيات يكون لدى مرضى الناعور متوسط الشدة نزف أقل تكرراً ولكنهم يبقون تحت تأثير خطر هام وكبير من المضاعفات النزفية بعد الجراحة أو الرضوض. وقد لا يكشف المرضى الذين لديهم ناعور خفيف الشدة في الطفولة وحتى الكهولة ويمكن أن يحصل لديهم نزف فقط بعد جراحة كبرى أجريت لهم. تنشأ مضاعفات الناعور عن النزف المزمن في المفاصل والعضلات مما يقود إلى تشوهات شديدة أو التهاب مفصلي. ضمور عضلي وتقفعات. تحتاج هذه المضاعفات إلى علاج فيزيائي مكثف وعناية عظمية مفصلية. ويتطور الأمر غالباً نحو استبدال المفصل، زد على ذلك أن مرضى الناعور الذين تلقوا تراكيز مكثفة من العامل الناقص لديهم. كانوا يتعرضون للأخماج المنتقلة بالدم. وخاصة HIV وفيروسات التهاب الكبد C,B وذلك قبل أن يكون تعطيل الفيروسات معروفاً أو متاحاً. العلاج الحالي يعتمد على استخدام العامل المؤشب المكثف أو المثبط فيروسياً. مفتاح العلاج الفعال هو الاستبدال السريع للعامل. غالباً ما يتناول المرضى الذين لديهم ناعور شديد جرعات منخفضة من العامل الوقائي وبأسس منتظمة (25–40 وحدة لكل كيلو غرام 3 مرات في الأسبوع) ومن ثم يزيدون الجرعة أو يزيدون عدة مرات أخذ العامل عندما يشعرون بوجود نزف داخلي. رض طويل الأمد. أو عندما يخضعون لمداخلات سنية (جدول 25–8).

قد لا يحتاج مرضى الناعور A الخفيف الشدة لأخذ العامل لأجل العمليات الصغيرة. وفي الحقيقة يتم تدبير هؤلاء المرضى غالباً عن طريق إعطاؤهم حمض الأمينوكاربوثيك E (EACA)، بمقدار 4غ/4–6 ساعات مع أو بدون تناول (DDAVP) بمقدار 0.3 مكغ/كغ. وعلى كل حال فإن معظم مرضى الناعور يحتاجون لأخذ العامل. إن لم يكن وقائياً. ففي الأوقات التي تسبق الجراحة أو في الرضوض تؤخذ منتجات العامل الثامن كل 8–12 ساعة وإن وحدة واحدة لكل كغ من العامل المكثف ترفع فعالية العامل الثامن البلاسمي بمقدار 2٪. ولذلك فإن 50 وحدة/كغ من العامل الثامن ستؤدي إلى زيادة في فعالية العامل الثامن نظرياً بمقدار 100٪ في مريض لديه ناعور شديد. يملك العامل التاسع نصف عمر أطول ويؤخذ كل 18–24 ساعة ويحتاج لأخذ 20 وحدة/كغ حتى تزداد فعالية بمقدار 2٪ أي 100 وحدة/كغ لتحقيق زيادة 100٪ في الفعالية. تحتاج الجراحات الكبرى في مرضى الناعور إلى علاج مكثف بالعامل الناقص للوصول إلى مستويات طبيعية (أكثر من 80٪) وفي كلا الفترتين. أثناء وبعد العملية لمنع تشكل ورم دموي تحت الجرح. ويعتمد تحديد مقدار جرعة العوامل (الجدول 52–8) على شدة المرض وعلى مدى الحاجة إلى الوصول إلى التراكيز البلاسمية الطبيعية وعلى مدى رد فعل المريض تجاه أخذ العامل في طرق سابقة وفيما إذا كانت قد تطورت مثبطات للعامل.

## حالات عوز وراثية أخرى لعوامل التخثر غير الناعور

تعتبر الاضطرابات النزفية الموروثة الناجمة عن عوز العوامل V، VII، X، IX (جدول 52–7) أكثر ندره من الناعور. ولدى مرضى عوز العامل V عوز في العامل الخامس الصفيحي والبلاسمي، ويحدث لديهم

نزوف عضلية ومفصلية مثل مرضى الناعور. يبقى بعض الأشخاص الذين لديهم نقص العامل V لا عرضيين حتى يتعرضوا لشدة أو جراحة أو رض، ويعتقد أن هؤلاء يملكون عاملاً صفيحياً خامساً طبيعي المقدار. يمكن علاج مرضى نقص العامل V بنقل البلازما الطازجة المجمدة أو بنقل الصفيحات، فالصفيحات مفيدة بشكل خاص في المرضى الذي طوروا مضادات للعامل الخامس بعد أن تلقوا معالجة بلازمية طويلة الأمد. وبشكل نادر، يرث المرضى عوزاً مركباً في عوامل التخثر مثل العوز المشترك للعاملين V وVIII.

يكون لدى المرضى الذين لديهم عوز في العامل XI اضطراب نزفي أخف من مرضى الناعور، حتى لو وصل العامل XI إلى مستويات أقل من 5٪، ويعالجون بنقل البلازما. بينما نقص العامل X يكون عادة أكثر شدة ويعالج أيضاً بنقل البلازما. إن عوز العامل XI المكتسب هو اضطراب في مورثة جسمية متنحية، يشاهد بشكل أكثر تواتراً بين يهود الأشكيناز. يحدث عوز العامل X بالترافق مع الداء النشواني الذي يحدث فيه ادمصاص للسلاسل الخفيفة الشاذة الجائلة في الدوران والتي تؤدي إلى إمحاء العامل العاشر وتنتج مستويات منخفضة منه مع حدوث نزوف عفوية وإن مرضى عوز العامل السابع النادرين والذين يكون لديهم مستوى العامل السابع أقل من 10٪ يمكن علاجهم بمعقدات البروترومبين المكثف (البروبلكس Tيحوي أعلى المستويات من العامل السابع) أو بواسطة العامل السابع المفعل المؤشب. وإن تطور تصفية أو إعادة تصنع العوامل هي عملية مهمة لأن تعويض مستويات العوامل في البلازما الطازجة المجمدة عملية صعبة في أحسن حالاتها. إن تركيز العوامل في البلازما الطازجة المجمدة مشابهة لتلك في الكائن الحي ولذلك فإن المريض يمكن أن يحتاج إلى 4 وحدات من البلازما الطازجة المجمدة لزيادة مستويات العامل من 5-30٪. يؤدي هذا التحميل العالي بالسوائل إلى مشاكل كثيرة في المرضى الذين لديهم داء قلبي، قصور كبدي، أو عدم كفاية كلوية.

## الاضطرابات المكتسبة للعوامل التخثرية

### مثبطات العوامل

يطور حوالي 25٪ من المرضى المصابين بالناعور أضداداً ذاتية ضد العامل الثامن المنقول لهم. تعمل هذه الأضداد من الناحية الوظيفية في الحي. ويمكن قياسها في الزجاج بوحدات Bethesda (BU)، 1BU مصمم لكي يكون وحدة مثبطة تعدل 50٪ من فعالية العامل. المثبطات ذات العيار العالي (<10 Bu) تعدل فعالية العامل المكثف المنقول، عادمة فعاليته في حوادث النزف. وبذلك يحتاج النزف لمعالجة باستخدام عوامل مثل الفاعلية المتجاوزة لتثبيط العامل VIII (FEIBA) أو العامل السابع المفعل المؤشر VIIa. من أجل المعالجة طويلة الأمد، يتحقق تثبيط المثبطات باشراك المعالجة بـ: IVIG، مثبطات المناعة، فصادة البلازمة، وتحريض التحمل المناعي باستعمال تسريبات مركزة عالية الجرعة. مرضى الناعور Bلديهم معدل وقوع منخفض للمثبطات (2-6٪) وما عدا ذلك فهي تعالج بنفس النمط جرعات عالية من معقدات البروترومبين المكثفة، (FEIBA)، أو العامل السابع المفعل لتجاوز الفعالية المثبطة وبنفس الخطة من أجل التثبيط طويل الأمد للأضداد.

يحصل اكتساب مثبطات للعامل الثامن (وبشكل أندر لعوامل التخثر الأخرى) أحياناً في أشخاص ليس لديهم ناعور، ليس لهؤلاء المرضى قصة نزف، إلى أن يتطور المثبط لديهم حيث يحضرون فجأة بنزف شبيه بالناعور في المفاصل والفضلات. ويحدث اكتساب المثبطات عادة في الأشخاص الكهول، وعندها يمكن أن تكون عيارات مثبطات العامل الثامن بكميات عالية جداً ويترافق اكتساب هذه المثبطات بشكل واسع مع الأمراض الخبيثة ولاسيما الاضطرابات اللمفاوية التكاثرية. يعالج المرضى الذين لديهم مثبطات مكتسبة بشكل مشابه بالعامل السابع المفعل أو FEIBA أو العامل الثامن الخنزيري ويشكل العلاج المكثف بكابتات المناعة (السيكلوفوسفاميد والبريدنيزون) الركيزة الأساسية في العلاج الناجح ويجب البدأ به حالما يكون ذلك ممكناً لاجتثاث هذه المثبطات.

### عوز الفيتامين K

قد يحصل نزف لدى مرضى المشافي أو المصابين بأمراض شديدة خارج المشفى بسبب عوز مكتسب في عوامل التخثر. وفي مقدمة أسباب انخفاض مستويات عوامل التخثر هذه هو نقص أو عوز الفيتامين K. وينتج عوز الفيتامين K عن واحد مما يلي: (1) داء في الطرق الصفراوية يتداخل مع الدوران المعوي الكبدي ويقود إلى سوء امتصاص للفيتامين K. (2) الأدوية وخصوصاً الصادات. وهناك أدوية أخرى مثل (الكولسترامين) توقف امتصاص الفيتامين K مباشرة وبشكل كلي، وهذه الآلية تتضمن أيضاً السيفالوسبورينات التي تتداخل مع الاستقلاب داخل الكبد لهذا الفيتامين المنحل بالدسم. (3) الحالة التغذوية السيئة والمحرضة بالأمراض المسببة لسوء الامتصاص (الذرب) أو مرض مزمن أو شح الوارد الفموي في الأشخاص المصابين بأمراض حادة. وكما هو ملاحظ فإن العوامل IX،VII، II والعامل X هي عوامل معتمدة على الفيتامين K كما هو الحالة بالنسبة للبروتين C وS. يحصر الوارفارين عملية إضافة جذر الكاربوكسيل للموقع غاما من تلك العوامل والتي تعتمد على الفيتامين K في إنجازها مما ينتج عنه نقصان حاد في المستويات الوظيفية للعامل السابع لأنه صاحب العمر النصفي الأقل (6 ساعات). ويفيد إعطاء الفيتامين K بالطريق الخلالي ا(10 ملغ/يوم لمدة 3 أيام) تصنيع عوامل التخثر في حال وجود كبد طبيعي.

### النزف الحادث لدى المصابين بمرض كبدي

يحدث لدى المرضى الذين لديهم مرض كبدي خفيف إلى متوسط الشدة تطاول PT ويكون الـ PTT عادة طبيعياً. أما المرض الكبدي الشديد فإنه يسبب تطاول كلا الزمنين PT وPTT. ويعكس مرضى عوز الفيتامين K وأولئك الذين يتعاطون الوارفارين فالمرضى المصابين بمرض كبدي يكون لديهم مستويات منخفضة من جميع العوامل تقريباً وليس فقط العوامل المعتمدة على الفيتامين K ولكن باستثناء العامل الثامن. فعلى الرغم من أن زرع الكبد يزيد من مستويات العامل الثامن في مرضى الناعور إلا أن مستوياته ترتفع في حال وجود مرض كبدي مما يوحي بوجود مصادر أخرى لإنتاج العامل الثامن خارج الكبد. وحدوث نقص في مستويات العمل الثامن لدى مريض كبدي يوحي بحدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية. ولذلك عند تقييم تطاول زمن (PT) فإن معايرة العامل السابع والعوامل غير المعتمدة على الفيتامين K كالعامل الخامس تكون مفيدة أكثر. في عوز الفيتامين K يكون العامل السابع منخفضاً والخامس طبيعياً وبشكل معاكس فإن مستويات كلا العاملين السابع والخامس يجب أن تكون منخفضة في المرضى المصابين بداء كبدي معمم. زمن الـ PT هو معيار حساس للوظيفة الكبدية ويكون مرتفعاً حتى في المصابين بمرض كبدي بسيط، ويسبق هذا الارتفاع حدوث انخفاض مهم في مستويات الألبومين أو طليعة الألبومين ويكون متزامناً مع تغيرات خميرة الترانس أميناز. المرضى الذين لديهم مرض كبدي خفيف إلى متوسط الشدة يكون لديهم زمن الـ PT متطاول ولكن يبقى زمن PTT ضمن المجال الطبيعي، إلا أن حدوث مرض كبدي شديد يجعل الـ PT أكثر تطاولاً وكذلك يصبح زمن

الـ PTT غير طبيعي. تتضمن أسباب النزف في الأمراض الكبدية (غير تلك التي تتضمن نقص تصنع العوامل):
(1) نقص طرح منتجات تحلل الفيبرين المترافق أو غير المترافق مع الـ DIC. (2) تثبيط الوظيفة الصفيحية. (3) ازدياد مستويات مفعل البلاسمينوجين النسيجي. إن تعويض عوامل التخثر ببلازما طازجة مجمدة هي المعالجة المختارة، ولكن يظهر أن العلاج بالعامل السابع المفعل المؤشب واعد في الوقاية من النزف في الداء الكبدي.

## النزف في المرضى الذين لديهم فحوص مخبرية طبيعية

يحضر المريض أحياناً باضطراب نزفي (وبدون وجود شذوذات في نتائج الفحوص المخبرية (PTT، PT، التعداد الصفيحي). وكما لوحظ سابقاً، فإن هذه الاضطرابات تتضمن فرفريات وعائية. ولكن المرضى الذين لديهم تغيرات نزفية أخرى قد يأتون بهذا النمط (الشكل 52-1) يمكن أن يكون لدى المرضى الذين لديهم نزف ناجم عن داء فون ويليبراند خفيف PTT طبيعي، ولكن دراسات إضافية تظهر عادة نقصاً خفيفاً بالعامل الثامن. أضداد العامل فون ويليبراند، أو VWF Rcof. إن مقايسة عديدات الوحدة يمكن أن تكون غير طبيعية في النمط الخفيف 2A VWD، وبشكل مشابه. فإن حالات العوز الخفيفة للعوامل (XI، IX، VII،V، III) يمكن أن لا تسبب تطاولاً في زمن PT أو PTT ولكن تحري انخفاض العامل المعني يكون إيجابياً. النزف الخفيف والذي غالباً ما يحصل بوقت متأخر أو بعد رض أو جراحة يمكن أن يحصل في مرضى لديهم خثرة غير مستقرة ناجمة عن عوز العامل XIII أو عن اعتلال فيبرينوجين الدم. وقد تتظاهر عوز العامل XIII في الولدان بنزف متأخر من القطعة المتبقية من الحبل السري. يسبب عوز العامل XIII زيادة في حلولية الخثرة في البولة، فعندما تكون الخثرة منحلة في البولة (8 مول/ل) يجب إجراء الـ ELISA لتحري مستويات العامل XIII. يعالج عوز العامل XIII بالبلازما الطازجة المجمدة. تؤدي مستويات الفيبرينوجين المنخفضة والوظيفة غير الطبيعية للفيبرينوجين إلى تطاول زمن الترومبين والريبتلاز. يتطاول زمن الترومبين أيضاً بالهيبارين، ولكن زمن الريبتلاز غير حساس للهيبارين وبذلك يمكن استبعاد التلوث بالهيبارين لدى تحري مستويات ووظيفة الفيبرينوجين في حال وجود الهيبارين. أخيراً يجب تقييم المرضى الذين لديهم تعداد صفيحي وأزمان تخثر طبيعية بفحص الوظيفة الصفيحية النوعية حيث يمكن تشخيص أنماط العوز الوراثي للمستقبلات الصفيحية أو الحبيبات وكذلك الشذوذات الصفيحية المكتسبة الناجمة عن تناول الأدوية أو ازدياد البولة في الدم بإثبات النتائج الشاذة للتكدس الصفيحي.

### آفاق مستقبلية

أحد أهم المحاولات في معالجة النزف هو استخدام المعالجة المورثية لمرضى الناعور. تقترح التجارب على الإنسان والحيوانات الكبيرة معطيات بأن التعديل الداعم لمستويات العامل ممكنة بالمعالجة المورثة المباشرة. قد يعني هذا الإيجاد الواعد أن مرضى الناعور في المستقبل القريب قد يحصل بالفعل على فترات "هوادة" من حالتهم المرضية، وتمكنهم من تأجيل أو حتى إيقاف تسريب العامل المتكرر، وربما إنقاص وقوع و/أو شدة ظهور المثبط. استعمال عوامل التخثر VIII وIX المؤشبة له دور كبير في إنقاص الخمج الفيروسي لدى مرضى الناعور إما العوامل المؤشبة الأخرى، متضمنة VIIa وVWF فهي قيد الاستعمال أو قيد التجارب السريرية لمعالجة النزف في حالة الناعور VWD، وعلى التوالي وأيضاً لا تزال تدرس في حالات أخرى، متضمن الحالات بعد الجراحية والرض. تسمح هذه المرقئات القوية للأطباء أن يواجهوا علاجهم إلى آلية النزف النوعية لإنقاص استعمال منتجات الدم والنزف/المرضيات المرافق للنقل.

VIII

# الفصل 53

# اضطرابات الإرقاء التخثر

## التقييم السريري للتخثر

عند مقاربة المريض الذي لديه صمة خثرية بالقصة السريرية والموجودات السريرية، والدراسات المخبرية، تتضمن الأحداث التي تثير الخثار الوريدي العميق (DVT): التثبيت، الجبائر، وإجراءات جراحية أخرى، واستخدام مانعات الحمل الفموية، والحمل. الخثار الوريدي الذي يكون ناكساً (الأهبة للتخثر، ويحدث في عمر مبكر في مواضع غير عادية (مثل الأوعية المخية) أو يترافق مع قصة عائلية للصمات الخثرية قد تشير إلى اضطراب وراثي وبالمقابل قد يترافق الخثار الوريدي المكتسب مع اضطرابات مهمازية مثل انحلال الدم (بيلة خضابية دموية اشتدادية ليلية، فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي) أو اضطراب الكولاجين الوعائي أو أمراض خبيثة مختلفة إن الداء الخثاري الشرياني الأشيع هو المتراكب فوق لويحة تصلب عصيدي متمزقة (مثل الداء الشرياني الإكليلي). واضطرابات الصمات العصيدية (مثل جلطة إقفارية). يجب أن تأخذ المقاربة السريرية للداء التخثري بعين الاعتبار موقع المرض (شريانية أم وريدية والسرير الوعائي الدقيق) وفيما إذا كانت هناك شذوذات في البطانة الوعائية أو الصفيحات أو العوامل الحالة للخثرة تؤهب لحدوث الصمات الخثرية.

## الأسباب الوعائية للتخثر

يحدد ثالوث فيرشو Virchow's الآليات الظاهرية الأساسية في التخثر ضعف الجريان الدموي، أذية الجدار الوعائي، عدم التوازن مع رجحان لقوى الطلائع المخثرة على المضادة للتخثر. المفهومين الأوليين موضعين بوضوح في السريري الوعائي الدقيق، وعلى الرغم من أن الجزء الثالث من الثالث قد يكون جهازياً فإن المعطيات تظهر الآن تنظيماً محدوداً على الأقل للسرير الوعائي الدقيق في التوازن المرقئ للدم. كمثال، يؤهب العوز الخلقي لمضاد الترومبين III (ATIII)، أو البروتين C أو البروتين S لحدوث DVT في الأطراف السفلية ولكن ليس في العلوية. وبالمقابل فإن اضطرابات زيادة القابلية للتخثر المترافقة مع العامل V وطفرة طليعة الترومبين G20210A لا يؤهب لـ DVT في الأطراف السفلية فحسب وإنما أيضاً لخثار وريدي في الدماغ. يظهر أن هذه الفروق في القابلية الزائدة للتخثر تنظم بالتفاعل المتبادل لهذه العوامل الجهازية مع التحول التعبيري لإشارة الديناميكية والبيئة المجهرية للنسج الوعائية الواضحة. يتواسط هذا التنظيم المرقىء للدم في النسج الوعائية عدّة عوامل تتضمن: (1) إشارات البيئة الصفرية مثل الكرب الحاد الذي يؤثر على خلايا البطانة الوعائية (EC) في التعبير عن Thrombo modulin، العامل النسيجي، ومركب أوكسيد الآزوت. (2) التأشير النوعي لتحت الأنماط في الخلايا البطانية، على سبيل المثال يصعد الكرب الحاد تركيب أوكسيد الآزوت في الشريان الأبهر ولكن ليس في الشريان الرئوي. (3) الفروق في تنظيم الاستنساخ المورثي في EC للبروتينات مثل عامل فون ويليبراند (VWF).

## داء الانصمام العصيدي

يبحث هذا المقطع بإيجاز تلك العوامل المؤهبة للتخثر في موقع اللويحة العصيدية (الانصمام العصيدي)، الفيزيولوجيا المرضية للتكون العصيدي مشروحة في الفصل 9. بالإضافة إلى التنظيم الداخلي في الخلايا البطانية (EC) للإرقاء، فإن التفاعل بين ECs والجهاز الحال لليفين هم في تطور داء الانصمام العصيدي. إن العوز في التحرر البطاني (EC) لمفعل البلاسمينوجين النسيجي (T-PA) قد يؤهب لدى المرضى إلى التخثر الشرياني. وخصوصاً في الشرايين الإكليلية. على سبيل المثال، الطعوم المغايرة القلبية التي استنزفت t-PA كان لها معدل وقوع أعلى في انسداد الشريان الإكليلي ومعدل بقيا للطعم أقل من الطعوم المغايرة مع مستويات PA -t طبيعية. إن الAprotinin، الذي يخفض من الضياع الدموي أثناء وضع المجازات الرئوية القلبية عن طريق تأثيراته المضادة لحل الليفين. يتشارك مع ازدياد خطورة انسداد الطعم الوريدي واحتشاء العضلة القلبية بعد المجازة القلبية الوعائية. على الرغم من أن عوامل الخطورة القلبية الوعائية قد تؤثر على تركيب مثبط تفعيل البلاسمينوجين (PAI-1) فإن ارتفاع مستويات (PAI-1) ومسؤوليتها عن تحمل زيادة خطورة في داء التصلب العصيدي أو الأحداث الإكليلية مازال مثيراً للجدل. باستثناء معاودة التضيق المتأخر بعد الرأب الوعائي.

### فرط الهيموسيستئين في الدم

إن آحد الاضطرابات المرتبطة بالتخثر العصيدي والتخثر الوريدي هو فرط الهيموسيستئين في الدم. ميزت الدراسات مكبراً أن مستويات الهيموسيستئين (HCY) المصلية المرتفعة، كما هو موجود في متلازمات خلقية نادرة تتصف ببيلة هيموسيستئين ومتلازمات فرط الهيموسيستئين في الدم. (مثل عوز cystathionine B- synthase). تتشارك مع الصمات الخثرية والتصلب العصيدي المبكر الشديد، قد يؤدي HCY الEcs أو قد يخفض تنظيم الوظيفة المضادة للتخثر الطبيعية في Ecs، ولكن هناك دراسات تؤيد فكرة أنه حتى الارتفاع الطفيف بـHCY (الموجود عند حوالي 5٪ من عموم السكان) يؤدي إلى زيادة الداء الشرياني الإكليلي والمحيطي والدماغي. يمكن قياس HCY في

المصل بعد صوم المرضى أو بعد أخذهم جرعة من الميثيونين. وتشير التجربة إلى أن كلا القياسين مهمان بحيث أنهما يتأثران بالشذوذات المختلفة لاستقلاب HCY إما في حلقة إعادة الأمثلة أو عبر سبيل نقل الكبريت transsulfuration على الترتيب. مستويات HCY المرتفعة باعتدال غالبًا ما تتشارك مع الشكل الحساس للحرارة من الأنزيم المرجع لـN5,N10- methylene tetrahyolrfolate (MTHF) ينتج هذا البروتين عن موضع متعدد الأنماط الظاهرة (C677T) في المنطقة المشفرة من موقع رابط MTHF. تحدث هذه الطفرة بما يقارب 30٪ إلى 40٪ من عموم الناس وترتبط بالارتفاع الطفيف في HCY. حتى أن المرضى متماثلي الأمشاج بالنسبة للنمط الظاهري لديهم مستويات HCY أكثر احتمالاً لأن ترتفع عندما يحدث لدى مثل هؤلاء المرضى عوز نسبي في الفولات في الحقيقة إن العوز في أي من التمائم الفيتامينية للاستقلاب HCY (الفولات) فيتامين B6، فيتامين B12) قد تقود إلى الفرط المعتدل في الهيموسيستئين الدموي. إن الانخفاض الحاصل في مستويات HCY الدموية بعد إعطاء فيتامين B6 وفيتامين B12 والفولات هو على الأرجح العلاج الأكثر فعالية لخفض كل من مستويات HCY وخطورة الانصمام العصيدي المرافقة، بغض النظر عن سبب فرط الهيموسيستئين الدموي.

## دور الصفيحات

على الرغم من أن الشذوذات المرتبطة بالEC تؤثر على الإرقاء الدموي بشكل واضح فإن لتفعيل الصفيحات والتصاقها دور حاسم في تطور الانصمام العصيدي، خاصة عند مرضى لديهم احتشاء عضلة قلبية، خناق صدر غير مستقر وسكتة إقفارية. بالإضافة إلى ذلك، كلا المعالجة المضادة للصفيحات الحادة والمزمنة هي الوسائل الأولية للحفاظ على الانفتاح بعد إعادة التوعية الإكليلية. يمكن أن توجه المعالجة المضادة للصفيحات ضد وظائف صفيحية معينة ومنها: تشكل الترومبوكسان A2 المتواسط بالسيكلو أوكسجيناز، التفاعل بين ADP ومستقبلاته الصفيحية، والرابطة المؤدية للتكدس الكائنة ين البروتين السكري II b/IIIa (GPII b/III a) ومولد الليفين (الجدول 53-1).

يعتبر الأسبرين ولفترة طويلة دعامة أساسية في معالجة احتشاء العضلة القلبية والخناق والسكتة وذلك بسبب تثبيطه اللا عكوس للسيكلوأوكسجيناز الصفيحي وهي عملية تؤدي إلى إيقاف تحرر الترومبوكسان A2. يحصر الأسبرين وبشكل فعال التجمع الصفيحي بإضعافه الشادات الفيزيولوجية (انظر الجدول 52-4). ولكن الأسبرين هو مثبط جزئي فقط لتنبيه الصفيحات بالترومبين والشادات القوية. لذلك فإن حصر سبل تفعيل الصفيحات وليس عبر الترومبوكسان A2 أصبح طريقة مهمة لمعالجة المرضى الذين هم على خطورة لإحداث انصمام شرياني. تمنع بعض الأدوية المستعملة بشكل خاص لمعالجة السكتة والداء القلبي الإكليلي مستقبل الADP في الصفيحات من التفاعل ADP في وسط الجلطة، وبذلك تحد من انضمام صفيحات جديدة، من خلال منع ADP المتحرر موضعياً من تفعيل صفيحات إضافية. مشتقات Thionepyrimidine هي Ticlopidine وَ clopidogrel يستخدمان لمقاومة التأثيرات المحرضة بالـ ADP في الصفيحات عن طريق مستقبلاتهما التي تمنع ارتباط ADP مع مستقبلاته على الصفيحات. كلا الدواءين مثبطان بقوة لوظيفة الصفيحات ويحدثان نزفاً يستمر أكثر من النزف الناجم عن الأسبرين. كلا الدوائيين فعاليين بالتضافر مع الأسبرين لمنع السكتة الإقفارية

**الجدول 53-1. المعالجات المضادة للصفيحات**

| |
|---|
| **مثبطات السيكلوأوكسجيناز** |
| الأسبرين |
| مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية غير الأسبرين |
| **حاصرات مستقبل الADP** |
| Clopidogrel، |
| Ticlopidine |
| **مثبطات الفوسفودي استراز** |
| Dipyridamale |
| Prostacyclin |
| **حاصرات RGD; GPII b/III a** |
| Abiciximab |
| Imtegrilin (or generic Eptifibatide) |
| Lamifiban |
| Tirofiban |
| Xemilofiban |

RGD = هو التتالي من الحموض الأمينية arginine- glycin- aspartate.

ولمنع التخثر على المجازة بعد إعادة التوعية، على الرغم من أن التأثيرات الجانبية الدموية لـ Ticlopidine مهمة.

وجهت الوسيلة الثالثة لحصر تفعيل الصفيحات إلى مستقبل الصفيحة الرئيسي من أجل فيبرينوجين الرابط وعامل فون ويليبراند، GPII b/III a. أحد أوائل مثبطات GPII b/III a كان الضد وحيد النسيلة المعدل Abciximab الذي يمنع GPII b/III a من الارتباط مع مولد الليفين ويمنع بالتالي التكدس الصفيحي يمنع لـabciximab وبشكل ناجح عودة التضيق بعد الرأب الوعائي أو وضع المجازات أو الانحلال الخثري الدوائي. كما يستخدم لمنع امتداد الاحتشاء ويحل الخناق الصدري غير المستقر. حاصرات GPII b/III a الأخرى (مثل eptifibatide: [Integrilin] tirofiban وَ[Aggrastat]) التي تتداخل مع مواقع الروابط آرجنتين غليسين- إسبارتات (RGD) في GPIIb/IIIa، هي فعالة أيضاً في معالجة الحوادث الإكليلية الحادة الاستخدام الناجح لمثل هذه الحاصرات عند مرضى لديهم خطورة حدوث إحداث قلبية وعائية هو تعزيز إضافي لأهمية التفاعلات بين المستقبل ورابطه في التشكيل الخثري. إن مثبطات GPIIb/IIIa مستطبة حالياً للاستخدام الوريدي عند مرضى مصابين بخناق صدر غير مستقر واحتشاء العضلة القلبية وللحفاظ على الانفتاح الإكليلي بعد إعادة التوعية. نقص الصفيحات غير شائعة (<2٪) لاستخدام جميع مثبطات GPII b/III a. أكثر اختلاط احتمالاً أنه مرتبط بالتعرض لـneoepitopes على المستقبل وتخرب الصفيحات المتواسط بالمناعة. تصفية الدواء، مع أو بدون نقل الصفيحات يحل بشكل نموذجي نقص الصفيحات خلال 1 أسبوع. إلا أنه إذا كانت التراكيب الفموية من مضادات GPII b/III a تظهر فعالية في منع الخناق، والاحتشاء، فإن المعالجة طويلة الأمد قد تكون جزءاً من الأستراتيجيات لمنع المتلازمات الإكليلية الحادة مستقبلاً.

ليس الـ GPII b/III a مهماً على نحو واضح في الخثار العصيدي المعتمد على الصفيحات فحسب، فالآن يظهر أيضاً أن نمطاً مثلياً صفيحياً خاصة من GPII b/III a (A2) P1 (مشروح في الفصل 52) هو عامل خطورة مهم في الخثار الإكليلي. أظهرت الدراسات أن النمط

الأليلي $P_1$(A2) الجزئي GPIIIa يترافق مع زيادة في وقوعات الحوادث الإكليلية وكلاً من الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية. على الرغم من أن هذه الموجودات هي في موضع خلاف، إلا أن أغلبية الدراسات وجدت أن النمط الأليلي P1 (A2) هو عامل خطورة إكليلي تقترح الأدلة أيضاً أن (A2) P1 والأنماط الأليلية لمستقبلات الصفيحات الأخرى التي تترافق مع الخثار يمكن أن تعزز الزيادة في الاستجابة الصفيحية للشادات.

## عوامل الخطورة الوراثية للتخثر الوريدي

تمت دراسة التوازن بين تشكيل الترومبين والسبل المضادة للتخثر على نحو زائد عند مرضى لديهم عوز وراثي في مضادات التخثر الحادثة طبيعياً (الجدول 53-2). هؤلاء المرضى مؤهبون للإصابة بالخثار الوريدي والصمة الرئوية (PE).

### العامل VLeiden

الاضطراب الموروث الأكثر شيوعاً المؤدي لحدوث (DVT) هو الطفرة في العامل Vleiden 50٪ تقريباً من عامة الناس متغايرو اللواقح بالنسبة للعامل (Vleiden). تحدث طفرة العامل V في الموضع الذي ينشطر فيه بروتين C المفعل ويثبط العامل الطبيعي Va (Arg506). ينجم عن إلغاء موضع الانشطار هذا مقاومة ل(APC). يسمح قصور التثبيط للعامل Va الطافر لمركب البروترومبيناز للميل للخثار. تحمل الوراثة متغايرة اللواقح للعامل Vleiden خطورة زائدة بما يقارب خمسة أضعاف للإصابة بـ DVT أو PE. يكون لدى ربع المرضى الذين تحدث لديهم إصابة بدئية بـ (DVT أو PE) العامل Vleiden متغاير الأمشاج، تزداد هذه النسبة إلى ما يقارب 60٪ عند أولئك الذين لديهم DVT ناكس أو لديهم قصة عائلية إيجابية بشدة لـDVT. مقاومة APC يمكن إثباتها باختبارات خثرية خاصة مفادها أن إضافة الـAPC لن تطيل على نحو كاف زمن الترومبوبلاستين الجزئي. يمكن تحديد

**الجدول 53-2. الأسباب الوراثية للتأهب التخثري**

مقاومة البروتين C المفعل/العامل Vleiden (20-60٪).
فرط الهيموسيستئين النموي (10-15٪)
طليعة الترومبين 20210A (5-15٪)
عوز مضاد الترومبين III (1-4٪)
عوز البروتين C (2-6٪)
عوز البروتين S (2-5٪)
عوز مفعل البلاسمينوجين النسيج (نادر)
الزيادة في مثبط مفعل الترومبين (نادرة)
خلل مولد الليفين الدموي (نادر)
انخفاض البلاسمينوجين (نادر جداً)

* الاختبار عند مرضى لديهم خثار وريدي عميق أو صمة رئوية.

تحديد النمط الوراثي عندئذٍ إن كان أليل العامل Vleiden موجوداً وإذا كان متماثل أم متغاير اللواقح.

العامل V Leiden عامل خطورة ضعف لزيادة قابلية التخثر. في عمر 50 سنة، كان هناك 25٪ فقط من الأشخاص الذين لديهم V Leiden متغاير الأمشاج وحدث لديهم DVT أو PE. بالمقارنة مع نسب منوية أعلى كثيراً عند أشخاص لديهم مؤهبات للتخثر وراثية أخرى. بالإضافة إلى ذلك، DVT أو PE عند أشخاص لديهم العامل V Leiden يترافق عادة مع عوامل خطورة مكتسبة مرافقة مثل التثبيت، الحمل، استخدام مانعات الحمل. تبين التقارير من حين آخر وجود مرضى لديهم العامل V Leiden متماثل اللواقح والذين كانوا غير عرضيين وفي عمر متأخر، على الرغم من أن العامل V Leiden متماثل اللواقح يترافق عادة مع خطورة متزايدة 90 ضعفاً للـDVT مقارنة مع أشخاص لديهم النمط الشاذ العامل V. بالإضافة إلى ذلك، قلة من المرضى أظهرت مقاومة للـAPC دون وجود طفرة العامل V Leiden. على الرغم من أن العامل Cambridge أندر بكثير من العامل الخامس، فإن لديه طفرة مماثلة في موضع انشطار APC (Arg306) ويترافق مع مقاومة للـAPC وخثار. قد تحدث المقاومة المكتسبة للـAPC بوجود مضاد تخثر ذأبي يؤدي لنتائج APC منخفضة على نحو زائف.

### البروترومبين G20210A

هناك طفرة أخرى تترافق مع التأهب الخثري الموروث، هي طفرة طليعة الترومبين G20210A، والتي تحدث في المنطقة 3 غير المترجمة لمورثة طليعة الترومبين. تؤدي هذه الطفرة إلى مستويات أعلى من الطبيعي من طليعة الترومبين، وما يقارب الضعفين من الخطورة الزائدة لحدوث الـDVT أو PE. توجد الطفرة متغايرة اللواقح عند حوالي 3٪ من السكان أوروبيي المصل. يبدو أن الطفرة لا تحمل أي اختلاف وظيفي في جزيء طليعة الترومبين. ولا تختلف مستويات البروترومبين المرتفعة على نحو مميز عن المستويات عند أشخاص أسوياء كي تبرر إجراء القياس لها. لذلك، كيفية تأثير هذه الطفرة في طليعة الترومبين على تطور الخثار ما تزال مجهولة. يتم تشخيص النمط الوراثي للـG2210A من خلال فحص الـDNA من أجل الطفرة النوعية.

### العوز الوراثي للبروتينات المضادة للتخثر الطبيعية

إن الأعواز في مضادات التخثر الحادثة بشكل طبيعي (ATIII، البروتين C، البروتين S). أقل شيوعاً من العامل V Leiden أو طليعة الترومبين G20210A، لكنها أكثر احتمالاً لأن تحدث خثار وريدي عرضي في عمر مبكر، ما يقارب نصف الخثارات التي تحدث في هذه الأعواز فقط، تترافق مع عوامل خطورة مكتسبة مثل الحمل والجراحة والتثبيت. يتم تحري كل من ATIII أو البروتين C أو البروتين S بمعايير وظيفية و/أو مستضدية لأن بعض الطفرات تحدث انخفاضاً في العوامل المستضدية وبعضها تحدث بروتينات مختلة الوظيفة. لقد ترافقت طفرات عدة مع هذه الأعواز. وكلها غير سائدة بقلل أعواز الـATIII وبروتين C وبروتين S إجمالاً أقل من 5٪ إلى 10٪ من كل المرضى الذين أصبح لديهم DVT و/أو PE. ATIII هو مضاد تخثر وموجود بشكل طبيعي

وبشكل معقداً مع سلفات الهيبارين ذات المنشأ الداخلي ليثبط كلا من الترومبين المتشكل والعامل Xa.

يؤدي عوز ATIII متخالف اللواقح إلى مستويات ATIII أقل من50٪ وتترافق مع الخثار الذي يحدث حصراً في الدوران الوريدي. ومع ذلك فقد سجلت التقارير طفرة متماثلة اللواقح في الموضع الرابط للهيبارين في ATIII الذين ينجم عن خثار شرياني. يحدث الخثار في سن ال(25 سنة) عند 50٪ من المرضى متخالفي اللواقح. ATIII له وزن جزئي منخفض وقد يطرح عبر الكلية في البيلة البروتينية في المتلازمة الكلائية وهي عملية تقود إلى عوز ATIII المكتسب العرضي. يمكن أن يترافق مع عوز ATIII المكتسب (وأيضاً عوز البروتين C). أيضاً مع الداء الوريدي الساد الكبدي الشديد بعد زرع الخلية الجذعية. افترض باحثون أن ATIII والبروتين C تستهلك في الأوعية الصغرية الكبدية المتأذية. يبدو أن إعاضة ATIII مع أو دون الهيبارين مفيدة في حل مشكلة استهلاك الصفيحات واضطرابات السوائل في الداء الوريدي الساد بعد زرع الخلايا الجذعية. تتضمن المعالجة الناجحة للمرضى العرضيين مع عوز ATIII متخالف اللواقح إعاضة قصيرة المدى بـATIII مع المصورة أو مركزة مقترنة عادة مع الهيبارين أما المعالجة طويلة الأمد فتضمنت في الدرجة الأولى الوارفارين.

يفعل المعقد المكون من الترومبين والترمبوديولين على سطح E C البروتين C، وَ APC المقترن مع تميمة، البروتين S، يشطر ويعطل نشاط العامل Va و VIIIa تخفف هذه الأفعال من تكون طليعة الترومبيناز والتيناز على الترتيب. لتبطئ معدل توليد الترومبين. مثلما يحدث في عوز ATIII فإن عوز البروتين s والبروتين c المتخالفي اللواقح يترافقان مع خثار وريدي، وأحياناً شرياني. في عمر مبكر (وسطي الحدوث بين 20-40 سنة) يحدث عوز البروتين C متماثل اللواقح ويتواجد عند الولدان وعلى شكل فرفريات خاطفة مع خثار وريدي منتشر وتنخر جلد. تم تسجيل حالة مشابهة عند البالغين بعد إعطاء المعالجة بالوارفارين دون إعطاء هيبارين في نفس الوقت، ولذلك تسمى تنخر الجلد المحرض بالوارفارين. وجد لدى حوالي ثلث هؤلاء المرضى عوز البروتين C على أساس وراثي. بينما ظهر أن عند البقية عوز مكتسب في البروتين C يثبط الوارفارين إنتاج البروتين C المعتمد في تركيبه على الفيتامين K، وبسبب نصف العمر القصير لهذا العامل، فإن مستويات البروتين C تنخفض بسرعة قبل الانخفاض في مستويات طلائع عوامل التخثر II، IX، X، خلل التوازن الحاصل القصير بعد إعطاء الوارفارين يمكن أن ينحاز إلى جانب طلائع التخثر وينجم عنه أحياناً خثار واسع الانتشار في الأوعية الصغرية. على الرغم من أن عوز البروتين C سواء كان مكتسب أو وراثي قليل التواجد نسبياً. فإن معظم السريريين يفضلون أن يعاكس التخثر كلياً عند مريض الخثار الوريدي بالهيبارين [ سواء كان غير المجزأ (UFH) أو ذو الوزن الجزيئي المنخفض ( LMWH)] قبل أن يتم البدء بالمعالجة المتزامنة بالوارفارين. العوز الوراثي في البروتين S متورط بشكل مشابه في تنخر الجلد المحرض بالوارفارين. يمكن أن يكتسب عوز البروتين S أيضاً في الأمراض الحادة. يتحول البروتين S بشكله الحر ويرتبط إلى البروتين الرابط C4b، الشكل الحر من البروتين S هو الفعال فقط كعامل تميم للبروتين C. البروتين الرابط C4b هو من متفاعلات الطور الحاد ومستويات البروتين الرابط C4b الزائدة في المرض الحاد تخفض مستويات البروتين S الحر. تتضمن المعالجة قصيرة الأمد لعوز البروتين C أو S متوافق أو متخالف اللواقح المضاعف خاصة في الحالة التي تصيب حديثي الولادة (الفرفرية الخاطفة) البلازما أو البروتين C المركز مع جرعة كاملة من الهيبارين المضاد للتخثر. وكما في معالجة عوز ATIII، المعالجة طويلة الأمد بالوارفارين كانت ناجحة عند مرضى لديهم عوز في البروتين C أو البروتين S.

## عوامل الخطورة المكتسبة للخثار الوريدي

تحمل عدة أمراض جراحية وداخلية خطورة زيادة التخثر، إن عوامل الخطورة المكتسبة هذه معترف عليها. رغم أن الملامح الفيزيولوجية الإمراضية المميزة للخثار غير واضحة في معظم الحالات (الجدول 53-3). تترافق العديد من عوامل الخطورة هذه بما فيها الجراحة (خاصة جراحة العظام) والرضوض مع التثبيت وركودة الجريان الدموي في النهايات السفلية. عندما يطلب الدليل على التخثر بشكل فعلي، فإن كلاً من الجراحة والرض يظهر أنهما يترافقان مع وقوعات مرتفعة كثيراً (>50٪) للـDVT. بالإضافة إلى التثبيت فإن عوامل فيزيولوجية مرضية يمكن أن تساهم في خطورة DVT أثناء الجراحة أو الرض بما في ذلك الصمة الشحمية والأذية النسيجية. إن الأخيرة خاصة تالية لأذيات الرأس المغلقة والتي ينجم عنها تحرر العامل النسجي كتلياً، في بعض الحالات توضع مرشحات وقائية للوريد الأجوف السفلي عند المرضى الخاضعين لتأثير الرض، أظهرت وقاية من حدوث الPE، خاصة عند المرضى ذوي الخطورة العالية والذين لديهم مضاد استطباب لمضادات التخثر بسبب الخطورة الزائدة

| الجدول 35-3، الأسباب المكتسبة للتخثر |
|---|
| أمراض داخلية وجراحية |
| الأضداد المضادة للفوسفوليبيدات/مضاد التخثر الذأبي متلازمات قلبية مسعية |
| رجفان أذيني |
| فقر دم انحلالي (الخلية المنجلية، فرفرية نقص الصفيحات الخثارية) |
| فرط لبيدات الدم |
| التثبيت |
| الخباثات |
| الاضطرابات التكاثرية النقوية/كثرة الصفيحات الدموية |
| المتلازمة الكلائية |
| إجراءات الجراحة العظمية |
| الحمل |
| الرض/الصمة الشحمية |
| الدوائية |
| نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين |
| مانعات الحمل الفموية |
| المحاليل المركزة من مركب طليعة الترومبين. |

للنزف. ركودة الجريان الدموي في الزائدة الأذينية اليسرى مع الرجفان الأذيني هو مصدر آخر للصمات الخثرية الجهازية (عادة سكتة) عند مرضى غير معالجين.

## الحمل واستخدام مانعات الحمل الفموية

إن كلاً من الحمل واستخدام موانع الحمل الفموية يحملان خطورة زائدة للإصابة ب DVT و PE. تغاير اللواقح للعامل V Leiden المرافق يزيد أيضاً خطورة DVT .PE عند النساء اللواتي يتناولن مانعات الحمل الفموية. يزيد التدخين لدى النساء اللواتي يتناولن مانعات الحمل الفموية من خطورة الخثار، ويعتقد أن هذا ناجم عن زيادة فعالية الصفيحات، المتواسط في جزء منها زيادة تركيب الترومبوكسان. تشير المعطيات الوبائية بوضوح إلى أن التدخين هو عامل الخطورة القلبي الوعائي الرئيسي. وبشكل مشابه تتورط عوامل خطورة مساهمة أخرى مثل مركبات الأستروجين والبروجسترون في مانعات الحمل، الجيل الثالث لمانعات الحمل لا يزيد من خطورة حدوث الخثار. بينما عوامل الخطورة الإضافية للخثار، مثل فرط الهيموسيستئن، لها دور في التداخل مع استعمال مانعات الحمل بشكل غير معروف.

## حالات الطلائع الخثارية Prothrombotic states

كما لوحظ سابقاً، يبدو أن التخثر في المتلازمة الكلائية يترافق مع ضياع ATIII عبر الكليتين، ويبدو أنه يتم تواسط حالات الطلائع الخثارية الأخرى عن طريق تهدم الخلايا الدموية، ربما عن طريق زيادة التعرض إلى الفوسفولبيدات الغشائية كبادئات للتخثر، تتضمن هذه الحالات: صمامات القلب الصناعية، داء الخلية المنجلية والأنماط الأخرى من فقر الدم الانحلالي، يظهر أن التفعيل والتصفية الصفيحية هي التظاهرات البادئة للتخثر الأولية في نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين وفرفرية نقص الصفيحات التخثرية (انظر الفصل 52). من المحتمل وجود فيزيولوجيا صفيحية شاذة في أمراض النقي الارتشاحية المترافقة مع الخثار. على الرغم من أن التخثر داخل الوعائي المزمن موجود في بعض الأدواء الخبيثة (متلازمة Trousseau`s). ويبدو أن الأدواء الخبيثة عموماً تترافق مع زيادة خطورة PE, DVT غير المتعلقة بالتخثر المنتشر داخل الأوعية.

## متلازمة أضداد الفوسفولبيد

هي اضطراب مكتسب آخر مؤهب للتخثر. يمكن لمتلازمة APA أن تتواجد كاضطراب بدئي أو قد تكون ثانوية مترافقة مع أمراض مناعية ذاتية أخرى مثل الذأب الحمامي الجهازي. جميع تظاهرات متلازمة الـAPA متعلقة بفرط القابلية للتخثر بما في ذلك الخثار الشرياني أو الوريدي الناكس ونقص الصفيحات الدموية الناجمة عن تصفية الصفيحات والفقدان الجنيني الناكس الناجمة عن القصور الوعائي المشيمي. تتضمن العلامات المصلية لمتلازمة APA أضداد الكارديوليبين و/أو مضادات التخثر الذأبية. يتم تحري أضداد الكارديوليبين عادة بـELISA، بينما يتم تحري مضادات التخثر الذأبية بالتطاول في الأمد في اختبار التخثر المعتمد على الفوسفولبيدات. (زمن البروترومبين، PTT، أو زمن التخثر بمصل الأفعى الراشل Russel). والذي يتم تصحيحه بإضافة زيادة من الفوسفولبيدات، لذلك فإن مضادات التخثر الذأبية اسم مضلل فعلاً. لأن وجودها يؤهب إلى التخثر أكثر من النزف. مفهوم مضلل آخر حول هذه التسمية وهو أن أضداد الفوسفولبيدات الارتكاسية توجه بشكل حقيقي ضد البروتينات الرابطة للفوسفولبيدات في المصل، β2 - غليكو بروتين I (β2-GPI) والبروترومبين. والأكثر من ذلك أن خطورة الخثار يظهر أنها الأكثر قوة عندما توجه الأضداد (خاصة IgG، وأيضاً IgM أو IgA) بشكل نوعي ضد β2-GPI.

## فرط القابلية للتخثر واضطرابات الصفيحات

فرط الصفيحات الأساسي وابيضاض الدم نقوي المنشأ المزمن وكثرة الحمر هي اضطرابات تكاثرية نقوية نسيلية تكون شاملة (نقص الصفيحات الأساسي) أو جزئية (ابيضاض دم نقوي المنشأ مزمن، كثرة الحمر) وتتميز بزيادة عدد الصفيحات ولذلك تدعى كثرة الصفيحات البدئية. يظهر قياس تكدس الصفيحات في هذه الاضطرابات غالباً استجابات شاذة خاصة لصفاف الشاذات مثل الأدرينالين وADP. إلا أن التكدس الشاذ لا يتماثل جيداً مع خطورة النزف أو خطورة التخثر. المرضى الذين لديهم اضطرابات تكاثرية نقوية لديهم خطورة التخثر. المرضى الذين لديهم كثرة حمر احمرارية يتعرضون بصورة خاصة لمعدل حدوث عال من التخثر في الدوران الوريدي المساريقي والبابي والكبدي. تحدث مضاعفات التخثر الشريانية والوريدية في نقص الصفيحات الأساسي، حتى عند مرضى شبان، إلا أنه لا توجد عوامل خطورة واضحة تتبئ أياً من المرضى المصابين باضطرابات نقوية تكاثرية سيتطور لديهم الخثار. يعتقد أن المحتوى الصفيحي المرتفع خاصة أكثر من 1000000/ميكروليتر أنه يزيد خطورة الخثار، وتشير التجربة إلى أن معدل الاستبدال الصفيحي المرتفع في كثرة الصفيحات يترافق مع مضاعفات صمية خثرية. ويثبت هذا الأخير بدراسات معدل البقيا بالفعالية الشعاعية للصفيحات وبالزيادة في النسبة المئوية للصفيحات الشبكية المترافقة مع الخثار. قد تحدث العوامل المضادة للصفيحات نزفاً عند مرضى لديهم اضطرابات تكاثرية نقوية، لذلك يستطب الأسبرين عند المرضى ذوي الخثار الرضي فقط، مثل أولئك المصابين باحمرار الأطراف المؤلم. تزيد المعالجة الناجحة بالأسبرين عند المرضى العرضيين البقيا في عمر الصفيحات عن طريق إنقاص التصفية الصفيحية. تتضمن المعالجات الأخرى لمنع المضاعفات الخثارية لكثرة الصفيحات تخفيض معدل الصفيحات بالهدروكسي يوريا أو Anegrelide. المرضى الذين لديهم كثرة صفيحات ارتكاسية (ثانوية) ناجمة عن فقر الدم بعوز الحديد أو الأخماج المزمنة أو التهاب المفاصل الرثياني أو بعد استئصال الطحال ليس لديهم عموماً زيادة مميزة في خطورة الخثار.

## التقييم المخبري للخثار

إن الانصمام الخثاري الوريدي الناكس هو استطباب قوي لإجراء الاختبارات المخبرية بحثاً عن الأسباب المؤهبة للتخثر، خاصة لدى مرضى بعمر أقل من 50 سنة وعند مرضى مصابين بـDVT غير معلل، وعند أولئك الذين لديهم قصة عائلية للتخثر الوريدي. عند مثل أولئك المرضى، يجب أن يحدد المرء أيّة عوامل خطورة مؤهبة للنكس وأن يحدد أيّة اضطرابات وراثية قد تكون ذات ضرورة في الاستشارة العائلية أو تجنب عوامل خطورة بيئية إضافية. تتضمن المعايرات المتداولة في دراسات التأهب التخثري الوريدي التالي: (1) مقاومة (APC) باستخدام طريقة العامل V المدد. (2) التنميط الوراثي لطليعة الترومبين G20210A. (3) معايرة أضداد التخثر الذأبية والأضداد المضادة للكارديوليبين. (4) مستوى ATIII. (5) مستويات البروتين C والبروتين S (الجدول 53-4). التنميط المورثي لطفرة العامل V Leiden يجب أن يجرى عندما تتواجد المقاومة للـAPC لتحدد إذا كان المريض متغاير أم متماثل اللواقح. يمكن التحري عن الأضداد النوعية لـβ2-GPI من تأكيد متلازمة APA بعد المسح الإيجابي لأضداد التخثر الذأبية أو الأضداد المضادة للكارديوليبين، وليس من الواضح فيما إذا كان اختبار أضداد β2-GPI يجب تطبيقه عندما تكون اختبارات المسح لـ APA سلبية.

فائدة الاختبار المخبري في حالة الانصمام العصيدي والانصمام العصيدي الشرياني غير واضحة يستطب تحديد مستويات HCY المرتفعة والمهمة غالباً بسبب المعالجة النوعية (التزويد بالفولات، فيتامين B، وفيتامين B12). لم تحدد عوامل الخطورة النوعية بالنسبة للخثار الوريدي والشرياني كليهما على نحو كافٍ من أجل اختبارات مخبريةنوعية متقدمة كافية لتعطي معطيات مجدية أو إنذارية، إلا أن دراسات تكدس الصفيحات وفحص الأنماط المغايرة لمستقبلات الصفيحات غير مستطبة. إن تعداد الصفيحات في حالة الاضطراب التكاثري النقوي هو الاختبار الوحيد المفيد والمتوفر عند مرضى لديهم خثار ناكس أو قصة عائلية إيجابية. إن معايرات الموجودات الأكثر ندرة يمكن أن تبرر بما في ذلك الاختبار لمستويات t.PA المنخفضة، مستويات PAI-1 العالية، خلل مولد الليفين في الدم (تطاول زمن الترومبين أو reptilase) ومستويات البلاسمينوجين المنخفضة، يجب أن يتم كل منها بالتشاور مع متخصص في الإرقاء.

الجدول 53-4. التقييم المخبري للتخثر الوريدي

مقاومة البروتين C الفاعلة/العامل V Leiden.
مضاد التخثر الذأبي
مستويات الهيموسيستئين: صيام أو بعد التحمل بالميثيونين
طفرة طليعة البروترومبين 20210A.
مستوى مضاد الترومبين III
مستوى البروتين C
مستوى البروتين S (الإجمالي والحر).

## معالجة الانصمام الخثري الوريدي

يجب تزويد المعالجة الوقائية للـDVT للمرضى الخاضعين لإجراءات جراحية تحمل زيادة في خطورة الخثار الوريدي، خاصة إجراءات الجراحة العظمية أو العمليات الجراحية الكبرى التي تتطلب تثبيتاً مهماً بعد الجراحة. تتضمن المعالجات الوقائية الانضغاط المتقطع للأطراف السفلية ومعالجة دوائية بجرعات منخفضة من UFH أو LMWHs. حالما يشخص الانصمام الخثاري فإن معالجة فورية متطلبة. في معظم مرضى الانصمام الخثري تترافق المعالجة قصيرة الأمد بمركبات الهيبارين والمعالجة طويلة الأمد بالوارفارين. تستطب المعالجة الحالة للخثار عند مرضى لديهم خثرات وريدية قريبة وعلى نطاق واسع أو لديهم PE. تستخدم مرشحات الوريد الأجوف السفلي عند مرضى لديهم مضادات استطباب لتطبيق مضادات الخثر. عادة بسبب نزف فعال أو إمكانية النزف أو فشل مضادات التخثر (نكس PE). تنقص مرشحات IVC بشكل واضح معدل وقوع PE باكرة، ولكن يترافق استعمالها أيضاً مع خثار عند موضع الإدخال مع مضاعفات متأخرة لتخثر الـIVC ووقوع 10-20٪ متلازمة ما بعد الوريدية Postphlebitic syndroms. من غير المعروف فيما إذا كانت مضادات التخثر منخفضة الجرعة سوف تمنع في نفس الوقت هذه المضاعفات. تستخدم مرشحات IVC غالباً لدى مرضى الرضوض ويظهر أنها أكثر فعالية عندما توضع لفترة أقل من 7-10 أيام.

ما يزال UFH المعالجة المنتقاة عند مرضى يتطلبون مضادات تخثر بشكل حاد بسبب كلفته، سهولة متابعته، ونصف عمره القصير يبدأ بالهيبارين بتسريب جرعة كبيرة وريدياً مقدارها 80 وحدة/كغ، يتلوها حقن مستمر بمقدار 18 وحدة/كغ/ساعة. وقد ظهر أن جرعات الهيبارين في حدها الأعلى 30000 وحدة/اليوم الأكثر فعالية في منع الخثار الناكس. يتابع العلاج بالهيبارين بالـPTT. مقدار الـPTT العلاجي من أجل الهيبارين هو بين 1.8-2.5 مرة عند المرضى من قيمته البدئية لديهم. هذا الحد من PTT يجب أن يتطابق مع المستويات العلاجية المضادة لـ Xa ومقدارها 0.4-0.7 وحدة/مل. معدل تسريب الهيبارين يجب أن يرتكز على وزن المريض وPTT (الجدول 53-5). عدم المتابعة في تسريب الهيبارين حتى ولو لفترة قد يسمح للـPTT أن يبقى طبيعياً بسبب نصف العمر القصير للهيبارين (حوالي 4 ساعات).

الجدول 53-5. تعديل جرعة الهيبارين غير المجزأ بالارتكاز على زمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT والوزن*

| تقييم PTT (على أساس زمني) | تعديل الهيبارين |
|---|---|
| 1.2-1.5 | 40 وحدة/كغ بلعة ↑ التسريب بـ4 وحدة/كغ/الساعة |
| >1.5-2.4 | لا يتغير |
| >2.4-3 | ↓ التسريب بمقدار 2 وحدة/كغ/ساعة |
| >3 | تأخير التسريب مدة 1 ساعة<br>↓ التسريب بمقدار 3 وحدة/كغ/ساعة |

* بعد المعالجة البدئية بـ80 وحدة/كغ وتسريب 18 وحدة/كغ/ساعة ↑ زيادة ↓ إنقاص.

يجب الاستمرار بـ UFH ≤4 أيام، وأكثر عند مرضى لديهم خثرات على نطاق واسع. يجب عدم الاستمرار بالUFH عندما يتم التجميل الكافي بالوارفارين (INR≤ 20 خلال يومين متتاليين). قد يتلقى بعض المرضى جرعات كبيرة من الهيبارين (عادة >40000 وحدة/اليوم). ومع ذلك لا يصبح PTT علاجياً. تحدث هذه المقاومة للهيبارين بسبب عدم التشارك بين PTT ومستويات الهيبارين الحقيقة (تعاكس بفاعلية أضداد Xa)، المتابعة لمستويات أضداد Xa مستطبة في مقاومة الهيبارين. تحدث المقاومة للهيبارين بشكل نادر فقط عند عوز ATIII. وتحدث المقاومة للهيبارين غالباً في الأمراض الالتهابية بسبب ازدياد مستويات العامل VIII والبروتينات الرابطة للهيبارين الأخرى في البلازما.

لقد ازداد استخدام LMWHS بسرعة في الولايات المتحدة. مزايا LMWH التي تفوق UFH تتضمن التالي: (1) الارتباط المنخفض في البالعات وEC، وتزيد هذه العملية نصف العمر المصوري لـ LMWH. (2) الارتباط غير النوعي والقليل مع بروتينات المصورة الذي يقود إلى استجابة متعلقة بالجرعة أكثر توقعاً ويسمح بمعايرة ثابتة متقطعة. (3) الارتباط المنخفض مع الصفيحات والعامل 4 الصفيحي، والنتيجة انخفاض نسبة وقوع نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين. (4) انخفاض الضياع العظمي. على الرغم من أن نسبة حدوث نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين هي أقل مع الاستخدام البدئي لLMWH مقارنة مع UFH فإنه حالما يبدأ نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين فإن الأضداد ذات الفعالية المتصالبة مع كل مستحضرات LMWH أكثر من 75٪ (انظر الفصل 52). جميع مستحضرات LMWH (Dalteparin وenoxaparin، Nadroparin، وtinzaparin). أظهرت أنها آمنة وفعالة كما هو UFH في الوقاية من DVT ومعالجة DVT غير المختلط ومعالجة PE العرضية. عندما تعطى هذه الأدوية تحت الجلد بجرعة معدلة حسب الوزن. تؤمن المعالجة خارج المشفى بـLMWH من أجل DVT غير المختلط بشكل خاص توفيراً بالتكلفة (عند مقارنتها مع الاستشفاء بـ UFH الوريدي) دون إنقاص النتيجة للمريض. وبسبب منحني التنبؤ بالاستجابة المتعلقة بالجرعة الخاص به فإن المعالجة بـLMWH في معظم الدراسات لا تتطلب متابعة. لا تطيل المعالجة بـLMWH الـPTT ويمكن مراقبتها عند الضرورة بمستويات أضداد Xa. تحدث مستويات أضداد Xa الذروية عموماً بين 3 و5 ساعات بعد حقن LMWH تحت الجلد وتتنوع وفقاً لمقدار الجرعة المعطاة. على سبيل المثال، إعطاء 4000 وحدة من Enoxaparin تحت الجلد ينجم عنها متوسط تركيز ذروي مقداره (0.4) وحدة/مل من فعالية أضداد Xa بعد 4 ساعات من الحقن، وتستمر فعالية أضداد Xa الكافية في البلازما مدة 12 ساعة بعد الحقن تحت الجلد. وكما يحدث مع UFH فإن التغيير من LMWH إلى الوارفارين من أجل التدبير طويل الأمد يمكن أن ينجز بعد قيم INR علاجية تستمر لمدة 2–3 أيام.

الوارفارين هو العلاج الأساسي كمضاد للتخثر طويل الأمد وكمانع للنكس المبكر للخثار. يجب البدء بالوافارين في ال24 ساعة الأولى بعد الإصابة بالانصمام الخثري الوريدي ومتزامنة مع المعالجة بالهيبارين. يتطاول زمن البروترومبين في غضون ساعات بالوارفارين بسبب الانخفاض السريع في مستويات العامل VII. إلا أن الفعل المضاد للتخثر العلاجي للوارفارين لا يحدث إلا بعد أن تنخفض العوامل الأخرى بالمعتمدة على الفيتامين K أيضاً (X ،IX ،II). يتطلب الفعل

الجدول 53–6. المعدل العلاجي الدولي الطبيعي (INR) المحدد للوارفارين بما يتفق مع تحت المجموعات من المرضى

| تحت المجموعة | معدل INR |
|---|---|
| الخثار الوريدي | |
| العلاج | 3-2 |
| الوقاية | 2.5-1.5 |
| الصمامات القلبية الصنعية | |
| نسيج | 2.5-2 |
| آلي | 4-3 |
| الرجفان الأذيني | |
| الوقاية | 2.5-1.5 |
| متلازمات التخثر الذاتية | |
| المعالجة/الوقاية | 4-3 |

المضاد للتخثر العلاجي للوارفارين 4 إلى 5 أيام على الأقل من جرعات وارفارين كافية تبدأ بمقدار (75 إلى 10 مغ يومياً مدة 2 إلى 3 أيام)، يمكن إيقاف إعطاء الـ UFH أو LMWH بعد 4 أيام على الأقل من المعالجة وفقط حين يكون INR بين 2–3 ولمدة يومين متتالين على الأقل. تعتمد كثافة جرعة الوارفارين، المقدرة من خلال INR، على الوضع المؤهب للانصمام الخثري. معالجة DVT غير المختلط عند المرضى دون عوامل خطورة معروفة لا تتطلب INR يتجاوز (3)، وبالمقابل الوقاية من الخثار الناكس عند مرضى لديهم متلازمة APA تتطلب قيم INR تتراوح بين (3 و4) (انظر الجدول 53–6) تتنوع مدة المعالجة بالوارفارين أيضاً بالاعتماد على ظروف الانصمام الخثري الوريدي، والخطورة السريرية المخمنة للنزف واحتمالية النكس.

وبشكل عام، كلما كان الفعل المضاد للتخثر بالوارفارين أطول كلما قلت فرصة النكس. الوارفارين على المدى القصير (6 أسابيع) غير فعال في منع النكس، كما هو فعال على المدى الطويل (6 أشهر). المرضى الذين لديهم عوامل خطورة أكيدة وعابرة مثل الجراحة العظمية لديهم معدلات نكس أخفض، حتى بالمعالجة قصيرة الأمد. المرضى الذين لديهم انصمام خثري مجهول السبب لديهم معدلات نكس هامة حتى بعد 3 إلى 6 أشهر من الوارفارين. تشير التجربة إلى آن اضطرابات فرط التخثر الوراثية مثل العامل V Leiden تؤدي إلى خطورة زائدة مدى الحياة لDVT وPE إلا أنه لا توجد دراسات متوفرة تفيد أن مخاطر النزف باستخدام الوارفارين طويل الأمد متوازنة بشكل أفضل بالتهديد بالخثار الناكس وجود التأهب للتخثر الوريدي مثل العامل V Leiden قد يبرر استخدام الوارفارين لفترة طويلة بالاعتماد على الأمراض الطبية الأخرى عند المريض وإذا كانت هناك ظروف أخرى تؤهب لحدوث الخثار الوريدي عند المريض يجب أن يتلقى المرضى الذين يطورون الخثار الوريدي الناكس بعد إيقاف الوارفارين مضادات التخثر لفترة طويلة. بغض النظر عما إذا حدد لديهم سبب التأهب للتخثر.

**الجدول 53-7. إرشادات حول مدة مضادات التخثر في الانصمام الخثري الوريدي**

| الحالة | مدة المعالجة |
|---|---|
| الخثار الوريدي السطحي أو القاصي | 3 أشهر |
| PE/DVT لأول مرة | |
| دون وجود عوامل خطورة | على مدى طويل |
| عامل خطورة قابل للشفاء (مثل الجراحة، الرض) | 3-6 أشهر |
| خباثة | على مدى طويل |
| الأضداد المضادة للفوسفوليبيدات | على مدى طويل |
| عامل خطورة وراثية+ | 6 أشهر |
| PE/DVT ناكس | طول الحياة |

*المعالجة على المدى الطويل يجب أن تعدل كلاً على حده بما يتناسب مع الأمراض الأخرى، عوامل خطورة للنزف، وجود عوامل خطورة عابرة، وسهولة المطاوعة.

+ تتضمن عوامل الخطورة الوراثية، العامل V Leiden، طليعة الترومبين 20210A، أعواز مضاد الترومبين III، أو بروتين C، أو بروتين S - وفرط هيموسيستئين الدم.

PE/DVT = خثار وريدي عميق، صمة رئوية.

يقترح الجدول (53-7) إرشادات عن مدة المعالجة بالوارفارين عند المرضى النوعين المصنفين تحت مجموعات. الوارفارين ماسخ. ولذلك منع الحمل الفعلي يجب أن يتم بالتزامن عند نساء في سن الحمل.

تحدث المستويات INR فوق العلاجية بشكل شائع في المعالجة بالوارفارين مع أو دون النزف. في المرضى الذين لديهم ارتفاع معتدل بقيم INR (<15 مع نزف قيل أو دون نزف، الإيقاف المؤقت للوارفارين وإعادة إعطائه بجرعة صيانة دوائية منخفضة قد يكون كافياً. أما المرضى الذين لديهم قيم INR أعلى (5 إلى 9) بدون نزف خطير يجب أن يحجب عنهم الوارفارين ويجب أن يتلقوا جرعات منخفضة (1 إلى 25 مغ/اليوم) من الفيتامين K الفموي للوصول لمستويات INR علاجية. يمكن إعطاء فيتامين K وريدياً إذا كان هناك مشكلة في الوظيفة المعدية المعوية. عندما يحدث نزف فعال خطير مع قيم مرتفعة من INR خصوصاً إذا كانت الجراحة مطلوبة لإصحاح النزف. سيصحح مزيج من الفيتامين K والمصورة بسرعة الINR. يمكن أن يصبح INR مرتفعاً نتيجة للاستخدام المتزامن للأدوية ترفع مستويات الوارفارين الحرة (الجدول 53-8). حينما يحدث النزف كاختلاط لمضادات التخثر يجب أن يعطى اعتبار جدي لمخاطر النزف مستقبلاً وإذا كان المريض يحتاج وضع تصفية (فلترة) بدلاً عن مضادات التخثر.

## الانصمام الخثري الوريدي أثناء الحمل

إن خطورة PE، DVTأثناء الحمل والفترة بعد الولادة هي أعلى حوالي خمسة أضعاف منها عند المرأة غير الحامل. الحمل هو حالة يحدث فيها فرط قابلية للتخثر مترافقة مع ركودة وريدية ملحوظة. بالإضافة إلى تبدلات في البروتينات طلائع التخثر (فيبرينوجين. VWF). يمكن لـDVT أن يحدث في أي وقت أثناء الحمل أو النفاس إن الهيبارينات كل من UFH وَLMWH هي المعالجة الأكثر أماناً للخثار الوريدي أثناء

**الجدول 53-8. الأدوية التي تؤثر على مستويات الوارفارين**

**الأدوية التي تزيد مستويات الوافارين: تطاول INR**

↓ *إطراح الوافارين*
Disulfiram
Metronidazole
Trimethoprin- sulfametfoxazole

↓ *البروتينات الرابطة للوارفارين*
Phenylbutazone

↑ *تحول الفيتامين K*
Clofibrate

**الأدوية التي تنقص مستويات الوارفارين: INR اقل من المستوى العلاجي المطلوب.**

↑ *الاستقلاب الكبدي للوارفارين*
Barbiturates
Rifampin

↓ *امتصاص الوارفارين*
clolestyraminc

↑ = زيادة، ↓ = نقصان، INR = المعدل الطبيعي الدولي

الحمل. فهي لا تعبر المشيمة خلافاً للورافارين الذي يحدث اعتلال مضغي مورثي مميز. يحدث الوارفارين أيضاً نزوفاً جنينية وانفكاك مشيمة باكر ويجب تجنب إعطائه أثناء الحمل. يجب علاج PE، DVT أثناء الحمل ب UFH وريدياً لمدة 5 إلى 10 أيام، تتبع بجرعة معدلة مضبوطة من UFH تحت الجلد. يكون البدء ب20000 وحدة كل 12 ساعة وتضبط لتحقق PTT أعلى ب1.5 مرة من الأساس خلال 6 ساعات بعد الحقن. بديل آخر قيم للUFH أثناء الحمل هو LMWH ويمكن إعطاؤه تحت الجلد مرة أو مرتين يومياً ولا يتطلب مراقبة.

استخدمت التصفية بوضع مرشح للوريد الأجوف السفلي فوق المستوى الكلوي بنجاح أيضاً أثناء الحمل دون إمراضية مميزة. يجب وقف الهيبارين أثناء المخاض والولادة. على الرغم من أن خطورة النزف غير مرتفعة أثناء الخلاص وخاصة إذا كانت مستويات أضداد Xa أقل من 0.7 وحدة/مل. يوجد شيء مقلق واحد حول عقابيل مضادات التخثر عند الولادة هو خطورة حدوث ورم دموي شوكي باستخدام التخدير فوق الجافية، وقد سجل هذا الأمر مع كل من UFH وLMWH. إن مستوى أضداد Xa الآمنة لإجراء فوق الجافية ما يزال مجهولاً يمكن استخدام سلفات البروتامين لتعديل UFH إذا تطاول PTT أثناء المخاض والولادة، ولسوء الحظ يعاكس LMWH جزئياً (10٪) بالبروتامين.

مضادات التخثر في الفترة بعد الولادة يمكن أن تتم بالهيبارين أو الوارفارين. وكلاهما ليسا مضاد استطباب أثناء الإرضاع الطبيعي. يجب أن تتلقى المرأة التي تصبح حاملاً ولديها خطورة تطور انصمام خثري معالجة كثيفة بالهيبارين. تتبع بالوارفارين في الفترة ما بعد الولادة. تتضمن هذه الفئة نساء لديهم قصة PE، DVT سابقين أو نساء لديهن متلازمة APA دون خثار سابق النساء اللواتي يتلقين معالجة بالوارفارين طويلة الأمد (مثلاً في أدواء الصمامات القلبية) ويرغبن أن يحملن هن بحاجة لأن يحولن إلى جرعة مضادة للتخثر

تامة من UFH أو LMWH. يمكن أن يُعاد البدء بالمعالجة بالوارفارين بعد الولادة.

## مضادات التخثر أثناء العمل الجراحي

توجد مشكلة سريرية شائعة آلا وهي التدبير المضاد للتخثر عند مرضى يتطلبون عملاً جراحياً. تعكس أساسيات الرعاية في مثل هذه الحالة الحاجة لإرقاء مناسب أثناء مباشرة بعد الإجراءات الجراحية والأهمية المعيارية لبدء مضادات التخثر حالما يمكن ذلك بعد العمل الجراحي المحتمل. خاصة وأن الجراحة ذاتها هي حالة فرط تخثر نسبياً. يجب أن تؤجل الإجراءات الجراحية المتحية عند مرضى لديهم انصمام خثري ويعالجون بمضادات التخثر خلال فترة قصيرة (<1 شهر). إن كان مثل هؤلاء المرضى يجب أن يخضعوا للجراحة فإنه قد يكون الخيار الأفضل أن توقف مضادات التخثر ويعاوض عنها بفلترة (تصفية) الوريد الأجوف السفلي. عند معظم المرضى المتلقين لمضادات التخثر طويلة الأمد لمعالجة الانصمام الخثاري الوريدي، لا يستخدم الهيبارين عموماً قبل الجراحة، يجب وقف الوارفارين على الأقل مدة 4 أيام قبل إجراء الجراحة ليسمح لـINR لينقص تدريجياً إلى أقل من 1.5 وهو المستوى الآمن لإجراء الجراحة. يمكن استخدام الهيبارين الوريدي بعد الإجراء الجراحي بأمان كمضاد للتخثر حتى يتم الوصول إلى المستويات العلاجية لـINR بعد البدء بالوارفارين. من البديهي أن يتم تكيف هذه الإرشادات حسب حاجة كل مريض على حده. قد يحتاج المرضى الذين لديهم داء انصمامي خثري شرياني إلى المعالجة بالهيبارين حتى وقت بدء إجراء الجراحة ولفترة قصيرة بعدها. ومن جانب آخر، قد تصبح المعالجة بالهيبارين مباشرة بعد إجراء جراحي رئيس مضاد استطباب بسبب الخطورة العالية للنزف. قد يكون من المطلوب التأخير في إعطاء مضادات التخثر في مثل هذه الحالة لمدة 12-24 ساعة بعد إجراء الجراحة.

### آفــــــاق مســــــــتقبلية

القواعد الأساسية لالتصاق الصفيحات وتوليد الترومبين، خاصة في تكوين الخثرات الشريانية، تؤمن مطلقاً منطقياً للاستراتيجيات المضادة للتخثر مستقبلاً.

- يتم تقصي LMWH على نحو فاعل من أجل فعاليته في خناق الصدر غير المستقر ومتلازمات الداء الشرياني الإكليلي الحادة الأخرى.

من المحتمل أن تزود الأبحاث المستمرة معلومات حاسمة في المستقبل القريب عن المدة النموذجية لمضادات التخثر والأخطار النسبية من النزف والتخثر بالاستراتيجيات المضادة للتخثر المختلفة.

- قد تؤمن معارف عميقة أكثر حداثة في نظم التخثر وانحلال الليفين أهدافاً جديدة للاستراتيجية المضادة للتخثر بما في ذلك ضبط الترومبين والتثبيط المتواسط بالترومبوموديولين لانحلال الليفين. قد يقود الفهم لنظم الإرقاء المختلفة للأسرة النسيجية المختلفة إلى استراتيجيات مضادة للتخثر أكثر نوعية.
- لا تهدف الدراسات المستقبلية لتحديد الجهد التخثري النسبي للمستقبلات الصفيحية المختلفة الآلية فقط وإنما إلى وظائفها المرتبطة بالمثبطات الممكنة الغرض من أجل هذه الـ epitopes.
- معالجات مضادة للتخثر أكثر حداثة أصبحت متوفرة مثبطات الترومبين المباشرة، الهيرودين والأغاتروبان موجودة مسبقاً في الاستعمال السريري من أجل نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين (انظر الفصل 52) مثلها مثل LMWH مثبطات الترومبين المباشرة تفتقر إلى حدود الهيبارين، وأكثر من ذلك هذه المركبات تثبط الارتباط بالليفين بالإضافة إلى البلازما والترومبين وتنتج استجابة مضادة للتخثر متوقعة.
- خصوصاً في متلازمات الأدواء الشريانية الإكليلية الحادة، تركز الدراسات الآن على تظافر المجموعات الأكثر ملاءمة من المعالجات المضادة للصفيحات والمضادة للترومبين من أجل: (1) منع الخثار الناكس. (2) الحفاظ على انفتاح الطعم أو المجازة، تتضمن مثل هذه الدراسات استخدام عوامل متعددة مضادة للصفيحات أسبرين، clopidogrel، abciximab، والعوامل المضادة للترومبين (UFH, LMWH, bivalirudin). مستقبل المعالجة للانصمام الخثري/تكون تطوير وتحسين «المعالجة الكيماوية المتضافرة» من أجل متلازمات الخثار الوريدي الشرياني المتميزة.



# الأمـــراض الورميـــة



الفصل 54

# مسببات السرطان: المورثات الورمية والعوامل البيئية/ السمية

السرطان مصطلح عام يطلق على عدة أمراض مختلفة، وتملك كل السرطانات نموذج نمو غير مكبوح مع ميل للانفصال والانتقال. ومنذ أواسط السبعينات قاد الكم الهائل من المعرفة الأساسية حول الدورة الخلوية والورثيات الجزئية والتكون الوعائي والالتصاق الخلوي إلى فهم أكبر للفيزيولوجية الإمراضية للسرطان. وقد أطلق هذا الفهم للسرطان موجة من الأبحاث هدفت إلى تصحيح الأحداث الخلوية والمورثية التي تقود إلى السرطان. ويلقي هذا الفصل الضوء على الأحداث الخلوية والمورثية الهامة التي تسبب السرطان ويربطها مع المعطيات السريرية

## النمط الظاهري للسرطان

يختلف الورم الخبيث بشكل ملحوظ عن الخلايا الطبيعية في البدن، ويظهر الجدول 53-1 بعض الأمور التي يختلف فيها السرطان عن الخلايا والأعضاء الطبيعية. وتستطيع الخلايا السرطانية العيش بشكل مستقل في المزارع وأنابيب الاختبار (في الزجاج). وعلى عكس الأنسجة الطبيعية فإن معظم السرطانات لا تحتاج عوامل نمو وهرمونات كي تنمو خارج الجسم. وأكثر من ذلك فإن الخلايا السرطانية المزروعة تميل للنمو بشكل عشوائي وغير منتظم، حيث تنمو غالبا فوق بعضها على عكس الخلايا الطبيعية التي تبدي تثبيط بالتماس. ولا تعاني بعض الخلايا السرطانية من الموت الخلوي المبرمج وبالتالي تصبح خلايا غير فانية ومقاومة للعلاج الكيماوي والإشعاع المؤين. وتملك الأورام الخبيثة القدرة على تأمينترويتها الدموية الخاصة، وهي عملية تدعى بالتكون الوعائي

## الوراثيات السرطانية.

تخضع معظم الأحداث التي تقود إلى النمط الظاهري السرطاني لسيطرة مورثية، وتؤدي طفرات محددة أو اخبان مورثية هامة إلى تكاثر خلوي غير مضبوط. وقد تم اكتشاف العديد من عائلات هذه الطفرات والاخبان. ويظهر الجدول 54-2 النتائج السريرية للعديد من الظفرات النوعية.

### المورثات الورمية

إن طلائع المورثات الورمية Proto Oncogenes مورثات مصانة تطوريا تلعب دورا هاما في التكاثر الخلوي الطبيعي، ولكنها عندما تصاب بطفرة ما، فإنها قد تتحول إلى مورثات ورمية تعطي منتجات بروتينية أو تفعل المورثات المجاورات مما يؤدي إلى تبدلات عميقة في النمو الخلوي. وعلى سبيل المثال: يحدث الابيضاض النقوي المزمن عندما يحصل إزفاء لطليعة المورثة الورمية ab1 من الصبغي9 إلى المورثة Bcr على الصبغي 22. ويؤدي البروتين الناتج عن التحام هاتين المورثتين والذي يدعى بـab1 bcr إلى اقتران المستقبلات السطحية للخلايا باتجاه مسرب نقل الإشارة مما يؤدي إلى إشارات نمو محرضة غير مكبوحة إلى النواة. والسبب الحقيقي لتبادل المواضع (الازفاء) الذي يؤدي إلى الخباثة في الابيضاض النقوي المزمن غير معروف.

### المورثات الكابحة للورم

المورثات الكابحة للورم عبارة عن مورثات متنحية تضبط النمو الخلوي. وعندما تصاب بطفرة أو خبن، فإن معدل الاستجابة التشوية يصبح أكثر، وتمثل الـTP53 احد أكثر المورثات الكابحة للورم الأفضل معروفة. وقد يكون خبن هذه المورثة موروثا، وتملك الذرية معدلات أعلى من تنوع السرطانات بما في ذلك أورام الدماغ والثدي والابيضاضات والساركومات، وهو نموذج يدعى متلازمة لي فروميني. وإذا خبنت الـTP53 في عضو أو خلية معينة أثناء أذية مكتسبة فإن الأورام تحدث في ذلك العضو، كما يحصل في الثدي والمثانة والكولون. وقد أظهرت التجارب في الزجاج انه عند إضافة الـTP53 إلى نسيلة خلايا السرطان، يتوقف النمو الخبيث وترتد الخلايا إلى النموذج الطبيعي.

و إن كبت المورثة الطافرة هو السبب الأشيع للسرطان الموروث. وعلى سبيل المثال، فإن المورثة الطافرة الموروثة في مورثة أرومة الشبكية (RB1 المورثة الكابحة للورم) يمكن ألا تسبب، بنفسها، الداء في الطفولة الباكرة. وعلى أية حال، إذا ما عانت هذه المورثة من صدمة ثانية بعد الولادة (RB1 الطفرة الجسدية)، فيمكن أن تحدث أورام متعددة بما فيها ورم الأرومة الشبكية. وإن طفرة وحيدة في RB1 تجعله ميالا للساركومات العظمية وساركومات النسيج الطري والميلانوما وأورام الدماغ في الحياة المتقدمة من شيوع أورام الأرومة الشبكية.

### المقاومة للموت الخلوي المبرمج

يسبب الموت الخلوي المبرمج تفاعل معقد بين المورثة الورمية bcl-2

**الجدول 54-1: النمط الظاهري للسرطان**

| |
|---|
| فقدان التمايز |
| نمو غير مضبوط |
| فقدان التثبيط بالتماس في الزجاج |
| القدرة على الغزو |
| نقص الموت الخلوي المبرمج |
| تحريض التكون الوعائي |

والمورثة الورمية bax. وإن التداخل بعملية الموت الخلوي عن طريق طفرات متنوعة قد يؤدي إلى استحالة خبيثة للخلايا. وعندما تتعرض الخلايا للأذية الشديدة بعد تناول العلاج الكيماوي أو الشعاعي يزداد تعبير مورثة bax. مما يؤدي إلى سلسلة من الأحداث تنتهي بموت الخلية وعلى أي حال. فإن Bcl-2 تثبط الـ Bax أو تأثير الـBax على النواة. ويبدو أن زيادة التعبيرية المتعلقة بالمورثة bcl2 وكذلك المقاومة للموت الخلوي المبرمج في الابيضاض اللمفاوي المزمن تكون مسؤولة عن العلامات والأعراض الطبيعة المعندة نسبيا لمرض الخلية Bهذا.

## تعطيل الدورة الخلوية

تقضي الخلايا الناضجة معظم وقتها في طور الراحة (GO) من الدارة الخلوية وتكون بعض عوامل الانتساخ. مثل منتجات طليعة المورثة الورمية C - myc كافية لدفع الخلية من طور الراحة نحو طور التكاثر (S1). وبالتالي عندما يصبح تعبير المورثة الورمية myc شاذا أو عندما تصاب بطفرة يحدث نمو غير مضبوط. وتتصف لمفوما بوركيت وهي ورم عالي الدرجة عند الأطفال والكهول بتراكم أشكال myc غير طبيعية ونمو ورم سريع.

ومن النادر أن ينتج السرطان عن طفرة مفردة أو فقدان أليل كابت. وتنتج بعض الأورام الصلبة مثل سرطان الكولون عن شلال من الحوادث تجري على عدت سنوات وقد تم تحديث الأحداث الجزيئة الممتدة من تطور البوليب الغدومي وحتى استحالته اللاحقة إلى سرطان غدي في الكولون ويحث في المرحلة الباكرة من التشؤ الكولوني حثف للمورثات المثبطة للورم. مثل الـ TP53 وFAP وفي مرحلة متأخرة تحدث طفرات أخرى في مورثات ورمية أخرى مثل الـDCC. تتطور هذه الأحداث ضمن البوليب النامي وبذلك فإن إزالة البوليبات قبل حدوث الاستحالة الورمية ينقص أو يلغي التطور اللاحق لسرطان الكولون.

## السببيات

على الرغم من الفهم المتزايد لوراثيات السرطان فإن الآليات التي تحدث بها الطفرات. وضياع الكابتات وتبدلات المورثات غير معروفة. وإن بعض الأشخاص لديهم ميل خاص لكسور DNA وعدم القدرة على إصلاح الأخطاء. وأكثر من ذلك فقد كشفت دراسات وبائية عن علاقات بين عناصر نوعية في الغذاء والبيئية، واخماج محددة تشارك في التطور اللاحق للسرطان الا أن المواقع المورثية النوعية التي تؤثر فيها العوامل المختلفة كالتبغ أو البنزين أو الإشعاع المشرد مسببة أذية كافية لتطور السرطان لا تزال غير معروفة -والفقرات اللاحقة تلخص المسرطنات الهامة ودورها في تطور السرطان (جدول 54-3).

### التبغ

يؤدي الاستخدام المديد للتبغ سواء بالتدخين. أو المضغ أو الشم إلى تطور سرطانات في الأماكن المعرضة للمسرطنات الموجودة فيه، وبالنتيجة يكون لدى المدخنين معدلات أعلى للإصابة بسرطانات الرأس والعنق. والرئة والمثانة وعنق الرحم والمري والمعثكلة. والمعدلات الأعلى تحدث في سرطان الرئة العضو الذي يتلقى التركيز الأكبر.

**الجدول 54-2: السرطانات المترافقة مع طفرات مورثية نوعية**

| نوع السرطان | الطفرة النوعية | الأحداث الخلوية والنتائج |
|---|---|---|
| الابيضاض النقوي المزمن | إزفاء المورثة Ab1 إلى المورثة bcr وتشكيل صبغي فيلادلفيا (مورثة ورمية) | أنتاج البروتين P210. اتساع سريع في نقي العظم، ولاسيما للخلايا النقوية. |
| الابيضاض اللمفاوي المزمن | طفرة في المورثة bc12 (مورثة ورمية) | نقص الموت الخلوي المبرمج، ازدياد بقيا الخلية، زيادة المقاومة تجاه العلاج الكيماوي والشعاعي. |
| الثدي. المبيض العديد بما في ذلك الساركومات وسرطانات الثدي. الدماغ. الكظر | طفرة في المورثة BRCA1 (مورثة ورمية) حذف أو طفرة في المورثة TP53 (مورثة كابحة للورم) | حدث غير معروف – زيادة نمو الخلية فقدان تثبيط النمو نمو غير مضبوط |
| لمفوما بوركت . الورم الأرومي العصبي | طفرة في الـ c-myc (عامل انتساخ ) | تحرك الخلايا من الطول GO إلى s في الدورة الخلوية . نمو سريع |

الجدول 54-3: العوامل السببية المحرضة على التنشؤ

| العامل | السرطانات النوعية | التأثير | قوة التشارك |
|---|---|---|---|
| التبغ | الرئة، المري، الرأس والعنق، خلية الكلية، المثانة، سرطان والمثكلة | تأثير محتمل بالقرب من موقع TP53 0 | عالية |
| الاسبست | الميزوتليوما، سرطان الرئة | غير معروف | عالية |
| الإشعاع المؤين | الابيضاض، سرطان الدرق، الغرن | زيادة معدل الطفرات | عالية |
| الإشعاع الشمسي | ميلانوما، السرطانة شائكة الخلايا في الجلد | كسور ال DNA | معتدلة |
| الفيروس الحليمومي الإنساني 16و18 | عنق الرحم | غير معروف | معتدلة |
| الغذاء | الثدي، البروستات، سرطان الكولون | غير معروف | منخفضة |
| الاستروجين | الثدي، باطن الرحم، الفرج لدى الإناث الصغار اللواتي تناولت أمهاتهن المركب أثناء الحمل | تأثيرات عديدة على عوامل النمو داخل الخلوية والمفرزة من الجوار Paracrine | منخفضة |

من العوامل المؤثرة. ويسبب مستقلب التبغ. البنزوبيرين ديوليبوكسيد تبدلات في موقع مورثة نوعي بالقرب من المورثة الورمية TP53 ويربط بين المشاهدات الوبائية التي تربط التدخين بالسرطان ويحدث جزيئي نوعي.

وكذلك تساهم العوامل الوراثية في الإدمان على التدخين وأظهر المسح الوراثي للسكان باستخدام التوائم أحادية البيضة وثنائية البيضة. مع أو بدون وجود قصة تدخين.: إن العديد من الأشخاص يدخنون لأن لديهم ميل موروث للإدمان على النيكوتين دون معرفة المورثة أو مجموعة المورثات الخاصة التي تنقل سلوك الإدمان هذا.

## التعرض البيئي وعادات أخرى

العديد من العادات الأخرى والتعرضات البيئية تزيد من خطر الإصابة بالسرطان حيث يزيد شرب الكحول من تأثير التدخين على الطرق التنفسية العلوية والسبيل الهضمي. وعلى أية حال. لا يعرف فيما إذا كان الكحول يزيد من خطر حدوث السرطان كنتيجة لأحد مكونات الشراب أو من خلال التأثير على استقلاب المركب المسرطن. أو عن طريق العوز الناجم عن التغذية غير الطبيعية. وهناك تعرضات مهنية محددة تزيد من خطر السرطان. فالتعرض للبنزن يؤهب للابيضاض. والتعرض لألياف الاسبست يؤهب للميزتيليوما وسرطان الرئة خاصة عند مدمني السجائر. وكما تزيد المستويات المرتفعة من الرادون في المنزل. من خطورة حدوث سرطان الرئة. ويزيد التعرض للإشعاع المؤين. سواء بسبب حادث أو بغرض العلاج. من خطر الإصابة بالسرطان. فعلى سبيل المثال 5٪ من مرضى داء هود جكن المعالجين شعاعيا وخاصة بالتشارك مع العوامل المؤلكلة يتعرضون للإصابة بالابيضاض الحاد خلال 10 سنوات من العلاج البدئي.

## الأدوية

هناك العديد من الأدوية تزيد من خطر الإصابة بالسرطان. فمثلا الاستروجينات التركيبية مثل الدي إيتيل ستلبيسترول. التي تعطى للأمهات أثناء الحمل. قد تؤدي إلى حدوث سرطان في الفرج لدى بناتهن ويبدو أن الاستيروجينات المقترنة المأخوذة لفترة اقل من 5-10 سنوات تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي. ويزداد معدل حدوث سرطان باطن الرحم بمعدل 5اضعاف لدى السيدات بعد سن اليأس اللواتي يتناولن الاستروجين بالمقارنة مع أولئك اللواتي لا يستعملنه. ومن جهة ثانية يبدو أن البروجستينات تحمي الرحم من الاستحالة الخبيثة الناجمة عن الاستروجين. وتزيد العوامل الكابتة للمناعة من خطر حدوث السرطان أيضا. فعلى سبيل المثال. فإن الأشخاص الذين يتناولون أدوية كابتة للمناعة لمنع رفض الطعوم يتعرضون لخطر حدوث سرطانات عنق الرحم. وسرطانات لمفية وسرطانات الجلد. غرنكابوزي الذي هو من الأمراض النادرة لدى المسنين المتحدرين من اصل متوسطي. يصبح أكثر شيوعا لدى الأشخاص الذين زرعت الأعضاء لهم وكذلك لدى المصابين بفيروس عوز المناعة المكتسب.

## العوامل الخمجية

تؤهب العديد من العوامل الخمجية لحدوث السرطان على الرغم من إن آلية الحؤول الخبيث غير محددة. الملويات البوابية وسرطان المعدة. وفيروس ابشتاين بار ولمفوما بوركت. التهاب الكبد الفيروسي B وسرطانة الخلية الكبدية.الفيروس الحليمومي الإنساني 16و18 وسرطان عنق الرحم كلها أمثلة عن السرطانات المتعلقة بأخماج نوعية.

الغذاء وقد توجد علاقة هامة بين الغذاء والسرطان. ولكن لم يتم تحديد وجود عوامل نوعية وآليات جزيئية مسؤولة عن هذه العلاقة. وتبين الدراسات ارتفاع تواجد سرطان المعدة في اليابانيين من الأمريكيين.وتنقص نسبة سرطان المعدة في الجيل الثاني أو الثالث من اليابانيين الذين يستخدمون الحمية الغربية في بعض الدراسات وليست كلها. وتشير هذه المعلومات أن كلا الغذاء والعوامل البيئية الأخرى يمكن أن تلعب دورا في تطور السرطان. تشير الدلائل العرضية إلى أن الدسم الغذائية تلعب دورا في تطور سرطانات الكولون والبروستات والثدي. وعلى كل حال. هناك آسئلة مستمرة تخص تحديد المكون

النوعي في الدسم المسؤولة، أو على العكس هل آن المدخول الحروري الكلي أكثر اهمية من مكون غذائي محدد. وكما أن الدسم قد تلعب دورا في إحداث السرطان. فإن العديد من الغذيات الأخرى تحت الدراسة كعوامل واقية من السرطان ( انظر الفصل 55).

وفي النهاية، فإن فهم دور الأسباب المورثية والبيئية للسرطان سيسهل المداخلات المطلوبة والتي تعتمد على منابلة الـ DNA. ومن الممكن حاليا الوقاية من السرطان عن طريق تجنب التعرض للمسرطنات وتحديدها من خلال الدراسات المورثية. وقد يستطيع الباحثون إصلاح الأخطاء المورثية قبل أو بعد تطور السرطان.



# الفصل 55

# الوبائيات والوقاية من السرطان

## وبائيات السرطان

تحسب معدلات وقوع السرطان (عدد الحالات الجديدة كل سنة) من خلال عدد الحالات الجديدة لكل 100000 شخص. ولأن معدل وقوع معظم السرطانات يزداد بتقدم العمر، فقد تم تعديل المعدلات بحسب العمر حيث تم أخذ التوزع العمري للمجموعة المدروسة بعين الاعتبار وتوصف خطورة تطوير سرطان معين بخطورة الحدوث على مدى الحياة Lifetime Risk أو بالخطورة النوعية لمجموعة عمرية، فمثلا خطورة حدوث سرطان الثدي بين عمر الأربعين والتاسعة والخمسين هي 4٪ أو 1٪من 25 ولكن خطورة حدوث سرطان الثدي على مدى الحياة تقدر ب5- 12٪ أو 1/8 (جدول 55-1). وتحسب معدلات الوفاة المتعلقة بأمراض نوعية كنسب لكل 10000 أو كنسبة مئوية للخطورة.

ويعبر عن معدلات البقيا كمعدلات نسبة على سبيل المثال. كنسبة مئوية للأشخاص المصابين بالمرض الذين يعيشون لـ 5سنوات (على سبيل المثال) بعد تشخيص السرطان تضطرب معدلات البقيا عادة بمرحلة المرض فالأشخاص الذين لديهم إصابة محدودة المرحلة (مقتصرة على العضو الذي نشأت منه) يملكون معدل بقيا لـ 5 سنوات أفضل من أولئك الذين لديهم إصابة منطقية (تشمل العقد اللمفية المنطقية) والأشخاص الذين لديهم إصابة منطقية يملكون معدلات بقيا أفضل من أولئك الذين لديهم مرض انتقالي.

وما عدا سرطان الرئة لدى الأمريكيات من اصل إفريقي فان معدلات الوفيان لكل السرطانات أعلى بشكل ملحوظ لدى الأفارقة الآمريكان بالمقارنة مع أي مجموعة عرقية أخرى في الولايات المتحدة كما ويميل الرجال الأفارقة الأمريكان أكثر ب 50٪ لتطوير سرطان البروستات من الرجال المتحدرين من أي مجموعة عرقية أخرى، وكذلك سرطان الكولون أشيع لدى نساء ورجال هذا العرق وهذه الاختلافات في معدلات الوفيات غير ناجمة عن الاختلاف في المرحلة التي يراجع بها المريض وحتى ضمن نفس المرحلة يوجد اختلاف في معدلات الوفيات ومن المعتقد بان العوامل الاجتماعية الاقتصادية هي المحدد الأساسي للاختلاف في النتائج.

و إن انتشارPrevalence المرض هو عدد الأشخاص الأحياء (لكل 100000 مثلا) من المصابين بمرض ما. فالسرطانات التي تترافق مع معدلات حياة أطول تملك انتشار اكبر من تلك السرطانات التي تملك معدلات حياة اقصر.

## الوقاية من السرطان

هناك ثلاثة مستويات للوقاية من السرطانات، بدئي، ثانوي، وثالثي تمنع الوقاية البدئية المرض من الحدوث بإنقاص التعرض لعوامل الخطورة. وتكشف الوقاية الثانوية المرض قبل أن يصبح أعراضيا وعند التداخل يمكن الوقاية من المرض. وأما الوقاية الثالثية فتنقص اختلاطات المرض وذلك عندما يكون المرض واضح سريريا.

### الوقاية الأولية

تنجز الوقاية الأولية من السرطان أما بتجنب العامل المسبب أو باستعمال عامل يمنع تطور الخباثة. وتتضمن الوقاية الأولية تدابير إنقاص الخطر المتعلق بالحياة اليومية (تجنب التعرض للتدخين، تناول غذاء قليل الدسم غني بالألياف، استعمال واقيات الشمس) والواقيات الكيماوية وهي الأدوية أو الغذيات الدقيقة (المعادن والفيتامينات) التي تستعمل لمنع تطور السرطان الكثير من العوامل أخذت بعين الاعتبار من خلال الدراسات الوبائية وتجارب المراقبة المعشاة للوقاية من سرطانات الثدي والمبيض والرئة والبروستات والكولون (جدول 55-2). وتملك الوقاية الكيماوية تأثيرات جانبية وتوصف عادة للمرضى الذين لديهم خطر مرتفع لتطوير المرض.

### الوقاية الثانوية

تنجز الوقاية الثانوية خلال فحوص التقصي لكشف المرض عند الأشخاص غير الاعراضيين في المراحل الباكرة منه. ومن أمثلة ذلك الماموغرافي لكشف سرطان الثدي. ولطاخات بابانيكو (Pap) لكشف سرطان عنق الرحم، وتنظير السين لكشف سرطان الكولون. غير أن فحوص التقصي لا تقي من حدوث المرض وهي ليست مشخصة بحد ذاتها وإنما تحدد أولئك المرضى الذين يحتاجون للمزيد من الفحوص التشخيصية والذين يحتاجون علاجا لمرضهم. ولكن معظم أنواع السرطانات لا توجد لها فحوص تقصي فعالة. والأمراض التي تتوافر لها فحوص تقصي ينصح بها عادة ملخصة في الجدول 55-3.

ولإتباع التقصي، يجب أن تتوافر فيه المعايير التالية: (1) يجب أن يترافق المرض مع معدلات هامة من المراضة والوفيات في الجمهرة المدروسة. ففحوص التقصي للأمراض النادرة لن تقدم فوائد صحية للجمهرة.(2) يجب أن يملك المرض طورا لا اعراضيا (قبل سريري) طويل الأمد يمكن خلاله القيام بتداخلات تحقق الفائدة المرجوة منها. (3) يجب أن يكون التداخل الفعال متوافرا. ويجب أن يكون العلاج الباكر أكثر فاعلية من العلاج المتأخر. (4) يجب أن يكون الفحص ذو حساسية ونوعية عاليتين، وغير مكلف، وآمن.

الجدول 55-1: إمكانية حدوث السرطان بحسب المجموعات العمرية والجنس 1993-1995

| | الجنس | على مدى الحياة | 40-59سنة | 60-79سنة |
|---|---|---|---|---|
| كل الأماكن | ذكر | 45٪ (1 من 2) | 8٪ (1 من 2) | 35٪ (1 من 3) |
| | أنثى | 38٪ (1 من 3) | 9٪ (1 من 11) | 22٪ (1 من 5) |
| سرطان الرئة | ذكر | 8٪ (1 من 12) | 1.3٪ (1 من 75) | 6.6٪ (1 من 15) |
| | أنثى | 5٪ (1 من 18) | 0.97٪ (1 من 103) | 3.9٪ (1 من 25) |
| سرطان الكولون والمستقيم | ذكر | 5.7٪ (1 من 18) | 0.9٪ (1 من 115) | 4٪ (1 من 25) |
| | أنثى | 5.6٪ (1 من 18) | 0.7 ٪ (1 من 150) | 3٪ (1 من 32) |
| سرطان الثدي | أنثى | 12.5٪ (1 من 18) | 4٪ (1 من 25) | 6.9٪ (1 من 15) |
| سرطان البروستات | ذكر | 17٪ (1 من 6) | 1.8٪ (1 من 55) | 15٪ (1 من 7) |

الجدول 55-2: الواقيات الكيماوية من السرطان

| المرض الخبيث | الواقي الكيماوي |
|---|---|
| سرطان الثدي | التاموكسيفين* |
| سرطان المبيض | مانعات الحمل الفموية* |
| سرطان الكولون | حمض الفوليك مضادات الالتهاب غير السيتروئيدية* |
| الميلانوما | الواقيات الشمسية الموضعية |
| سرطان البروستات | لايكوبين |

* عند المرضى عالي الخطورة

و إن حساسية Sensitivity اختبار التقصي هي احتمال أن يكون ايجابيا لدى الأشخاص المصابين بالمرض. وإن الاختبار الحساس 100٪ لا يكون سلبيا أبدا عند الشخص المصاب بالمرض. أي أن معدل السلبية الكاذبة 0٪. ونوعية Specificity الاختبار هي احتمال سلبية النتائج في الأشخاص غير المصابين بالمرض. والفحص النوعي 100٪ لا يكون ايجابيا أبدا عند شخص غير مصاب بالمرض أي أن معدل الايجابية الكاذبة 0٪. والقيمة التنبؤية الايجابية (PPV) للاختبار هي احتمال أن يكون الشخص الذي كان الفحص لديه ايجابيا مصابا بالمرض. وإن القيمة التنبؤية السلبية للاختبار هي احتمال أن يكون الشخص الذي كان الفحص لديه سلبيا غير مصاب بالمرض. كلا القيمتين تعتمدان على حساسية ونوعية ومعدل انتشار المرض في الجمهرة المستقاة:

$$\text{القيمة التنبؤية الايجابية} = \frac{\text{الانتشار} \times \text{الحساسية}}{(\text{الانتشار} \times \text{الحساسية}) + (1-\text{النوعية}) \times (1-\text{الانتشار})}$$

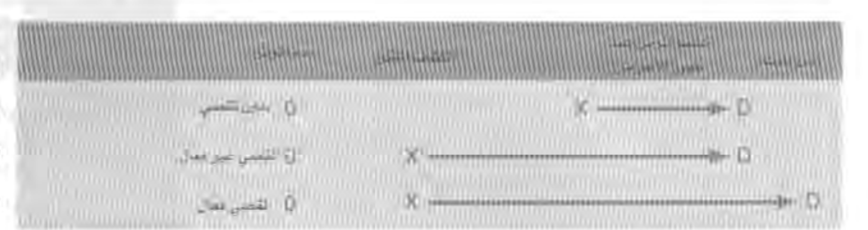
ولأن التقصي يستعمل في إعداد كبيرة من الأشخاص اللاعراضيين. سيكون انتشار المرض منخفضا عادة. والقيمة التنبؤية الإيجابية لفحوص التقصي منخفضة غالبا. ويجب أن يخضع العديد من الأشخاص الذين لديهم فحوص ايجابية ولكن دون مرض لمزيد من الفحوص لمعرفة وجود المرض فعلا. ويجب إدخال كلفة وخطورة الفحوص الإضافية في تقييم فعالية التكلفة لفحوص التقصي.

التجارب المعشاة. من الناحية النظرية هي الطريقة المثلى لإثبات فعالية تقصي للسرطان ولكن هذه التجارب تحتاج لإعداد كبيرة من الناس وتتطلب لإتمامها كما أنها عرضة للأخطاء. مثل التقصي غير المخطط بين الأشخاص الموزعين عشوائيا على الفريق غير المستقصى من الدراسة أو عدم المطاوعة في التقصي ضمن دراسة الأشخاص الموزعين عشوائيا على فريق التقصي للتجربة. وكبديل هناك دراسة مراقبة حالة ودراسة الجماعة. لكن مجموعة مراقبة مناسبة ضرورية.

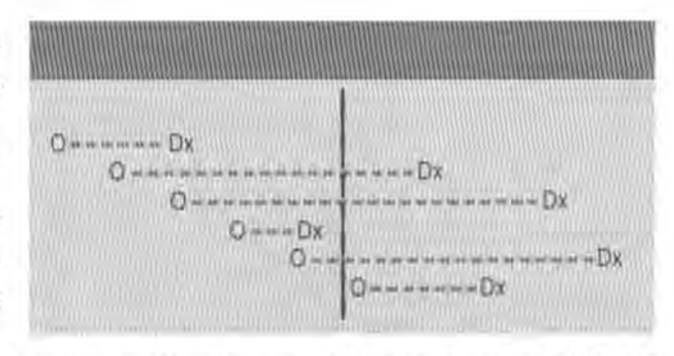
هناك ثلاثة أنواع للانحراف Bias قد تؤثر على فعالية فحص التقصي. انحراف زمن الاتجاه وانحراف زمن الفترة وزمن المطاوعة: زمن الاتجاه هو الزمن الفاصل بين تحديد مرض بالتقصي والظهور الفعلي لأعراض المرض. وبالنسبة للأمراض المترقية بسرعة مع فترة لا أعراضية قصيرة. مثل سرطان المعثكلة. فإن علاج المرض المكتشف بالتقصي لن يغير من النتائج أكثر من العلاج المستخدم بعد ظهور الأعراض تشخيص المرض مبكرا بالتقصي سيجعل المريض يبدو وكأنه عاش أطول لكن بقيا المريض من بدء المرض لاتتبدل (انظر الشكل 55-1). ولتجنب هذا الانحراف فلا بد أن يثبت تحليل نتائج فحص التقصي وجود تحسن في الوفيات النوعية بالعمر ضمن الجمهرة المستقصاة.

الجدول 55-3: السرطانات التي لها فحوص تقصي مثبتة الفائدة

| السرطان | التوصيات الخاصة للأشخاص ذوي الخطر المتوسط |
|---|---|
| سرطان الثدي | صورة ماموغرام سنويا للنساء بعمر 50 سنة أو أكثر ومن الممكن أن تفيد في الأعمار 40-49 سنة.<br>. رعاية صحية سنوية مع فحص الثدي.<br>. فحص الثدي الذاتي شهريا. |
| سرطان عنق الرحم | لطاخة Pap سنوية للنساء بعمر 18سنة أكثر |
| سرطان الكولون | تحري الدم الخفي في البراز سنويا ( ثلاث عينات). تنظير سين المرن مع صورة بالحقنة الباريتية كل سنوات أو تنظير الكولون كل عشر سنوات |




الشكل 55-1: تأثير انحراف زمن الاتجاه وإنَّ كلا اختيارات التقصي الفعال وغير الفعال يمكن ان تزيد زمن البقيا من التشخيص إلى الموت دون زيادة توقع الحياة وإنَّ اختبار التقصي الفعال يحسن توقع الحياة




**الشكل 55-2**: انحراف زمن الفترة: يميل التقصي لكشف الأورام ذات الزمن الأطول من بدء المرض (O) إلى التشخيص (DX) أكثر من كشف الأورام سريعة النمو مما يشير إلى أن فحص التقصي الذي قاد لبقيا أحسن سيكون خاطئ لأنها نتيجة بيولوجيا الورم.

يحدث انحراف زمن الفترة عندما يوجد اختلاف في معدلات نمو أنماط السرطان قيد الدراسة حيث يميل التقصي لكشف الأورام التي تنمو ببطء بسبب الانتشار الأكبر للأشخاص اللاأعراضيين المصابين بأورام بطيئة النمو بالمقارنة مع المصابين بأورام سريعة النمو ويراجع هؤلاء المرضى ذوي الأورام سريعة النمو من اجل العلاج قبل إنجاز فحص التقصي ويملكون عادة توقع حياة أقصر بسبب طبيعة ورمهم. ومن هذا المنطلق، فإن المرضى بالسرطان تم كشفه أثناء فحص التقصي قد يبدون من الناحية النظرية أنهم حصلوا على مدة بقيا اكبر كنتيجة لفحص التقصي في الوقت الذي يكون فيه السير طويل الأمد لمرضهم ناتجا عن سلوك الورم بحد ذاته ( شكل 55-2). ويمكن تجنب هذا الانحراف بتجارب مراقبة معشاة لأنها تتضمن مزيجا من الأشخاص المصابين بأورام سريعة التطور وأخرى بطيئة التطور.

تشاهد انحرافات المطاوعة في الدراسات غير المعشاة لفحوص التقصي المجراة على أشخاص متطوعين. وقد تقترح مثل هذه الدراسات بأن فحوص التقصي تقود إلى مستوى صحي أفضل. وعلى كل حال وباعتبار أن الأشخاص الذين يحتاجون دراسات التقصي هم عادة أكثر صحة ويملكون توقعات حياة أطول. فإن هذا الاستنتاج خاطئ. وهناك حاجة لدراسات مراقبة معشاة لتداخلات تقصي للتغلب على انحراف المطاوعة.

ولفحوص التقصي مخاطر بالإضافة إلى المنافع. فالنتائج السلبية الكاذبة تؤدي إلى ضياع التشخيص. وبالتالي لا يكون المريض قد استفاد من فحص التقصي. والنتائج الإيجابية الكاذبة مكلفة وغير ملائمة. وقد تملك مخاطر صحية حيث تؤدي هذه النتائج إلى اعتبار المريض مصابا بمرض غير موجود أصلا. وأكثر من ذلك فإن الفحوص الإيجابية الحقيقية بالنسبة للمرض. التي لايمكن علاجها بشكل مرض تسبب القلق للمريض دون فائدة مذكورة.

## التقصي المورثي

يتوافر حاليا فحص الـ DNA للعديد من أنماط السرطان وبشكل عام. فإن هذه الفحوصات تقتصر على الأشخاص الذين لديهم قصة عائلية قوية للمرض (جدول 55-4). وإذا وجدت الطفرة في أحد أفراد العائلة المصابين، فلايمكن فحص بقية أفراد العائلة لتقييم خطورة تطويرهم للمرض. وتكون معظم المورثات المترافقة مع تأهب لحدوث السرطان كبيرة، وقد تحدث الطفرات في أي مكان ضمن المورثة. ولذلك فإن التقي غير عملي إلا إذا توفر أحد الأفراد المصابين لدراسته.

يجب أن يتلقى المرضى الذين سيخضعون للفحص المورثي استشارة قبل وبعد الفحص بحيث يعلمون نواقص هذا الفحص وخيارات الوقاية المتوافرة في حال كان الفحص إيجابيا. كما يجب مناقشة المعاملة من قبل الموظفين والأصدقاء والعائلة والمسائل النفسية الاجتماعية والتأثيرات الجانبية لوسائل الوقاية المستخدمة كلها وبشكل تام مع المريض قبل فحص DNA. ويجب أن يفهم المرضى الذين كان الفحص المورثي لديهم سلبيا بأن خطورة إصابتهم بالمرض ليست معدومة وإنما تقارب معدلات الحدوث لدى الناس عامة.

الجدول 55-4: التلازمات السرطانية الوراثية التي تتوافر لها فحوص مورثية

| السرطان والمورثات المتورطة | وسائل الوقاية |
|---|---|
| الثدي: BRCA2 - BRCA1 | استئصال الثدي الوقائي التاموكسيفين إنقاص عوامل الخطورة المتعلقة بنمط الحياة |
| المبيض: BRCA1 | استئصال المبيض الوقائي مانعات الحمل الفموية |
| متلازمات سرطان الكولون | استئصال الكولون الوقائي |
| متلازمات البوليبات الغدية الكولونية العائلية: مورثة الـ APC | مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية |
| سرطان الكولون اللابوليبي الوراثي: SDH2- PMS1- MLH1 PMS2 | إنقاص عوامل الخطورة المتعلقة بنمط الحياة |

## آفاق مستقبلية

يستخدم الحقل الناشئ للوبائيات الجزيئية الأدوات الجزيئية لتوضيح علامات خطورة المرض والخطوات المتورطة بالتطور والتقدم واستجابة المرض. والمثال على تطبيق الوبائيات الجزيئية هو تمييز المظاهر المتعددة للمورثة، والتي تشير إلى المدخنين عند الخطر العالي لسرطان الرئة خصوصاً. وإن المرضى الذين يبدون خطورة عالية سيرشحون للمسح أو الوقاية الكيماوية المعتمدة على التجارب السريرية. وتطبيق آخر للوبائيات الجزيئية تصنيف الأورام مع احتمالية وجود النقائل. وإن المرضى ذوو الأورام والذين عندهم مورثة كهذه والتي تقدم خطورة أكبر سيكونون أكثر احتمالية للاستفادة من المعالجة المساعدة الجهازية من أولئك ذوو الأورام والتي يكون احتمالية النقائل فيها أقل. وإن تقنية تعبير المورثة تقف مع اختبارات التنظيم الدقيق للنسيج وتشكل إحدى الأدوات القوية في الوبائيات الجزيئية ومع هذه التقنية. يمكن لآلاف من العينات النسيجية أن تحلل بسرعة عند مستوى DNA، RNA أو بروتين يسمح بمطابقة الهدف الجزيئي المترافق مع الخباثة.



# الفصل 56
# الأورام الصلبة

## سرطان الرئة

سرطان الرئة هو مرض خبيث قاتل في الكهول. وعلى الرغم من أن معدل الزيادة في عدد الحالات الجديدة من سرطان الرئة قد أصبح ثابتاً فإن معدل الوفيات الناتجة عن سرطان الرئة هو الأعلى من بين كل السرطانات.

## الوبائيات

سرطان الرئة هو الخباثة في الولايات المتحدة. أكثر من 170000 حالة جديدة تشخص وحوالي 160000 حالة وفاة تحدث كل عام. وعلى الرغم من أن عدد حالات الإصابة تناقصت لدى الرجال منذ عام 1980، فقد أصبح سرطان الرئة في عام 1988 السبب الأول للوفيات بالسرطان عند النساء.

و إن تدخين التبغ مسؤول عن أكثر من 90٪ من كل سرطانات الرئة. وأحد مستقلبات دخان السجائر وهو البنزوبيرين دي أولبوكسيد يرتبط مع مناطق بالقرب من المورثة الكابحة للورم TP53. ويقدم هذا الاكتشاف ارتباطا بين وراثيات سرطان الرئة من جهة والتشارك الوبائي بين التدخين والسرطان من جهة أخرى ويترافق التدخين السلبي مع خطورة أعلى للإصابة بسرطان الرئة. وبالتالي يكون لدى الأقران غير المدخنين خطورة نسبية للإصابة بسرطان الرئة اكبر ب -2 1.5 مقارنة مع أشخاص المراقبة غير المعرضين للدخان.

بالإضافة إلى تدخين السجائر، فإن التعرض للرادون المنزلي الذي يتسرب عبر الأرضية ضمن الاحياز المغلقة وكذلك التعرض للاسبست يزيد من خطر السرطان وتدخين السجائر يعزز من خطورة السرطان الناتج عن التعرض لكل من العاملين المذكورين.

## التشريح المرضي

هناك نمطان رئيسيان لسرطان الرئة هما سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) (الجدول 56-1). ويتضمن الـ NSCLC العديد من الأصناف النسيجية وهي السرطانة شائكة الخلايا والسرطانية الغدية، والنمط كبير الخلايا.

تتظاهر السرطانة شائكة الخلايا عادة على شكل آفة داخل القصبات ذات توضع مركزي وهي أكثر نمط يرافقه فرط الكلس نظير الورمي. والسرطانة الغدية هي أشيع سرطانات الرئة وهي النوع الذي يشاهد غالبا لدى غير المدخنين. وتتظاهر غالبا على شكل عقيدة رئوية محيطية. وإن سرطان الرئة القصبي السنخي هو نمط نسيجي للسرطانة الغدية يتميز بعقيدات متعددة مع ارتشاح خلالي. ويكون إنتاج القشع غزيرا في هذا النمط من السرطان. وإن الأورام كبيرة الخلايا هي الأقل شيوعا. والبعض يملك الملامح النسيجية للأورام العصبية الصماوية وعلى الرغم من الاختلافات الملاحظة في التظاهرات السريرية لهذه الأصناف المتنوعة، فإن سير المرض والاستجابة للعلاج متشابهة.

يرتبط سرطان الرئة صغير الخلايا بقوة مع التدخين، المنشأ الخلوي لهذا السرطان من عائلة الخلايا العصبية الصماوية. وهذا ما يفسر ميل هذا النمط لإحداث المتلازمات نظيرة الورمية مثل متلازمة الإفراز غير الملائم لهرمون المضاد للإدرار ومتلازمة كوشنغ. يتظاهر سرطان الرئة صغير الخلايا غالبا على شكل ورم مركزي كبير الحجم مع إصابة منصفية.

## الوراثيات

تترافق العديد من الشذوذات المورثية مع سرطان الرئة. وتكون طفرات المورثة ras شائعة في السرطانة الغدية ووجودها يدل على إنذار أسوأ. ويتضخم إنتاج المورثة الورمية myc بشكل شائع في سرطان الرئة صغير الخلايا ويترافق ذلك أيضا مع مقاومة المعالجة.وإن الشذوذات المشاهدة في المورثات الكابتة للورم على الصبغي الثالث وكذلك TP53 شائعة أيضا.

## التظاهرات السريرية

تتظاهر كل أنماط سرطانات الرئة بشكل شائع بسعال ونفث دموي وألم صدري مع نقص وزن لدى مدخن مزمن. ويراجع حوالي 60٪ من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا بنقائل. وتتضمن المناطق الانتقالية الشائعة الدماغ والكبد والهيكل العظمي ونقي العظم. وقد يتظاهر سرطان الرئة صغير الخلايا على شكل متلازمة الوريد الأجوف العلوي بالإضافة إلى المتلازمات نظيرة التشوئية. وتتظاهر الـ NSCLC بنقائل في اقل من ثلث الحالات. وغالبا ما تكون في العظام والكظرين. وتترافق الـ NSCLC مع متلازمات نظيرة تشوئية مثل اعتلال العظم والمفاصل الضخامي الرئوي. والتخثر المنتشر داخل الأوعية وفرط كلس الدم.

## التصنيف المرحلي

يحتاج التصنيف المرحلي الرئة إلى طبقي محوري لتحديد امتداد الورم ضمن المنصف ولكشف أي علامات خفية الانتقالات. ويجب أن يشمل الطبقي المحوري الكبد والكظرين الذين يشكلان المواقع الانتقالية الشائعة للسرطان. ويستعمل تنظير القصبات أو الرشافة بالإبرة بشكل شائع لوضع التشخيص النسيجي. ويجب إجراء تنظير منصف لمرضى الـNSCLC الذين لديهم ضخامة عقد منصفية. وذلك لتحديد إمكانية الاستئصال (ونادرا تكون العقد المنصفية قابلة للاستئصال) وعند

الجدول 56-1: السرطان الرئة

| الورم | فحوص التقييم المرحلي | العلاج النموذجي | النتائج |
|---|---|---|---|
| سرطان الرئة غير صغير الخلايا | طبقي محوري للصدر مع مسح الكظرين، تنظير قصبات، تنظير منصف إذا كانت هناك عقد لمفية متضخمة | المراحل الباكرة: جراحة فقط | المرحلة الباكرة: يملك مرضى المرحلة2 معدل البقيا حوالي فقط0 40-50٪مع الجراحة |
| | | المرحل المتأخرة: (غير قابلة للاستئصال) كيماوي/ شعاعي مشارك أو كيماوي فقط | المرحلة المتأخرة: معدل البقيا لسنة واحدة في مرض المرحلة 4 حوالي 20٪ بالعلاج الكيماوي |
| سرطان الرئة صغير الخلايا | طبقي محوري للصدر، والبطن والرأس خزعة نقي العظم إذا لم تكن هناك دلالة أخرى على مرض واسع | محدود: علاج كيماوي معتمد على ال Cisplatin يتبع بتشعيع للصدر (يؤخذ بعين الاعتبار ) تشعيع وقائي للقحف | محدود: معدل بقيا ل 5سنوات يقارب 20-30٪ |
| | | واسع: علاج كيماوي ملطف | واسع: معدل بقيا 10 أشهر بالعلاج |

وعند ضخامة الكظر يجب إجراء فحص بالخزعة لتحديد فيما إذا كانت الضخامة ناتجة عن النقائل. وفي المرضى الذين لديهم مرض قابل للاستئصال، فإن الجراحة قد تقدم فرصة للشفاء.و يمكن أن يكون التصوير المثبت للبوزترون أكثر حساسية من ال CT من أجل تحديد امراضية العقد اللمفية المنصفية أو المرض المنصفي الغامض.

و إن تصنيف سرطان الرئة مبين في الجدول 26-2. وبالنسبة للNSCLC فإن حجم الورم، وقربه من البنى المركزية، وتوضع العقد المصابة تشكل أهم الملامح.أما تصنيف السرطان صغير الخلايا فهو مختلف قليلا. وبسبب ندرة اللجوء إلى الخيار الجراحي في هذا المرض فإن التركيز في التقييم المرحلي يكون على كشف العلامات التي تدل على حدوث النقائل التي تحول من استخدام العلاج الموضعي الهجومي والتشعيع الوقائي للدماغ. ولذلك فإن المرضى المصابين بسرطان رئة صغير الخلايا يجب ان تجرى لهم فحوص إضافية مثل ومضان العضام وخزعة نقي العظم، وطبقي محوري للرأس قبل البدء بالعلاج.

## العلاج:

### سرطان الرئة غير صغير الخلايا

نظرا لأن الاستئصال الكامل للورم يشكل الفرصة الأكبر للشفاء طويل الأمد، فإن التركيز على العلاج البدئي للNSCLC يبدأ بتحديد قابلية الاستئصال. وتعتمد قابلية الاستئصال على التوضع التشريحي للورم والحالة الطبية للمريض والمدخر الرئوي. وبشكل عام، فإن خطر استئصال الرئة سيكون صغيرا إذا كان لدى المريض حجم زفيري قسري في الثانية الأولى أكبر من 2ل، أو سعة انتشار ثاني أكسيد الكربون أكثر من60٪ أو التهوية الإرادية العظمى أكبر من50٪ من القيمة المتوقعة، أو القدرة على صعود ثلاث سلالم من الأدراج. وقد تحتاج الاستئصالات الأصغر (مثل استئصال الفص الرئوي) لمعايير أقل

الجدول 56-2: التصنيف المرحلي لسرطان الرئة

| المرحلة | النوع |
|---|---|
| **سرطان الرئة غير صغير الخلايا** | |
| I | لا توجد إصابة عقدية، أي حجم للورم ولكنة ليس أقرب من 2سم من مهماز الرغامى |
| II | أي حجم للورم ، ليس أقرب من 2سم من لمهماز الرغامى،إصابة العقد السرية و/أو العقد حول القصبات |
| IIIA | أي حجم للورم وقد يعزو جدار الصدر ،ولكن ليس القلب والأوعية الكبيرة والرغامى ، قد يكون قريبا من المهماز دون أن يغزوه ،يصيب العقد المنصفية لنفس الجهة و/أو العقد تحت المهماز. |
| IIIB | أي حجم للورم وقد يغزو أي بنية مجاورة ، تمتد إصابة العقد إلى الجهة المقابلة من المنصف أو العقد فوق الترقوة أو العقد الأخمعية ووجود نقائل |
| **صغير الخلايا** | |
| محدد | الورم مقتصر على رئة واحدة قد تصاب العقد الرئوية في الجهة المقابلة ولكن يجب احتواء المرض كاملا في شعاع واحد |
| واسع | نقائل أو مرض لا يمكن احتوائه بحقل شعاعي واحد |

صرامة. وفي بعض الحالات لا يمكن القيام باجراء شافي للمرضى الذين لديهم داء رئوي ساد شديد لعدم امتلاكهم لمدخر رئوي.

ويجب معالجة المرضى المصابين بالمراحل الأولى والثانية من الورم (أفاتموضعبة أو إصابة العقد السرية فقط) جراحيا. وتستأصل الأورام المحيطية باستئصال الفص، الأورام الرئوية المركزية. تحتاج لاستئصال رئة إذا كانت قابلة للاستئصال أصلا ولا يفيد العلاج الكيماوي أو التشعيع بعد العمل الجراحي هؤلاء المرضى. ويمكن إجراء عمل جراحي لمرضى الحالة الثالثة في بعض الحالات. وعند وجود إصابة

منصفية مهمة كشفت أثناء استئصال الورم أو أثناء تنظير المنصف يكون معدل البقايا أقل من20٪ حتى بالاستئصال الجراحي.

حوالي 80٪من سرطانات الرئة غير قابلة للاستئصال الجراحي. وفي حال كان الورم غير قابل للاستئصال ولم ينتشر إلى أعضاء بعيدة (مرحلةA الثالثة،B الثالثة). يعطى العلاج الكيماوي متبوعا بالتشعيع ويقود هذا العلاج إلى معدل بقيا وسطي أفضل ومعدل بقيا خالي من المرض لـ 5 سنوات أفضل من التشعيع لوحده. ولكن للأورام غير القابلة للاستئصال تحتفظ بهذه المعالجة المشاركة للمرضى ذوي الحالة الوظيفية الجيدة. وتكون المعالجة الهجومية أقل فعالية في المرضى الذين فقدوا أكثر من 5٪ من وزنهم أو كانت فترة نشاطهم تقل عن 50٪ من اليوم. ومعدل البقايا الوسطي للمرضى الذين لديهم سرطان رئة متقدم موضعيا وغير قابل للاستئصال يبلغ حوالي الـ 10أشهر.

قد يستفيد المرضى الذين لديهم انتقالات من العلاج الكيماوي وأكثر العوامل فعالية هي الـ Cisplatin- Vinorelbine- Gemcitabine- Paclitaxel والسيكلوفوسفاميد. وإن حوالي 50٪ من المرضى الخاضعين لانقاص حجم الورم يتبعون بمعالجة كيماوية. وبالنسبة للمرضى ذوي المراحل المتقدمة (المرحلة B3، 4) فإن المعالجة الكيماوية تحسن البقيا 8.5 - 11 شهر. وتبين الدراسات على نوعية الحياة أن المعالجة الكيماوية تؤخر الأعراض وتنقص شدتها مقارنة مع عدم المعالجة.

### سرطان الرئة صغير الخلايا

حجر الزاوية في علاج سرطان الرئة صغير الخلايا هو المعالجة الكيماوية المشاركة العوامل الفعالة في هذا السرطان تتضمن السيكلوفوميد والوكسوروبيسين والفينكرستين والـCisplatin والإيتوبوسيد. ويخضع المرضى المصابين بسرطان رئة صغير الخلية محدود المرحلة (مقتصر على الصدر ويمكن احتواؤه بحقل شعاعي واحد) لأربعة إلى ستة دورات من العلاج الكيماوي طالما أنهم يستجيبون للعلاج. وتحدث استجابة كاملة في حوالي 50٪من المرضى، بينما تكون جزئية في حوالي20-30٪ منهم. وتعطى المعالجة الشعاعية المرافقة أو التالية للعلاج الكيماوي معدل بقيا أطول أكثر من استخدام أي من النموذجين العلاجيين لوحده في المرضى الذين لديهم مرض محدود المرحلة. وبسبب أن 40٪من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا تكون لديهم إصابة دماغية، فإنه يجب أخذ تشعيع القحف بعين الاعتبار لأولئك المرضى الذين لديهم استجابة كاملة في الرئة للمعالجة الكيماوية البدئية. قد يلطف الايتوبوسيد الفموي المرضى الكبار في السن أو غير المستقرين المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا. وإن حوالي20-30٪ من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا يعيشون خالين من مرضهم لمدة 3سنوات بعد التشخيص. وعلى كل حال يبقى هؤلاء المرضى في خطورة للنكس وحدوث سرطانات أخرى متعلقة بالتدخين.

و إن كل من NSCLC وسرطان الرئة صغير الخلايا يملكان معدلات نكس عالية. واستعمال الخط الثاني من العلاج الكيماوي لهؤلاء المرضى هو مثار للجدل. وعلى الرغم من أن هذه السرطانات تميل لأن تستجيب للمزيد من عناصر العلاج الكيماوي فإن استعمال هذه الأدوية خارج التجربة السريرية يجب أن يقتصر على التلطيف.

## سرطانات الرأس والعنق

### الوبائيات والقصة الطبيعية

إن أغلبية سرطانات الرأس والعنق، بما فيها سرطانات الحنجرة، والتجويف الفموي والبلعوم الفموي والجيوب هي سرطانات شائكة الخلايا. وإن استخدام التدخين واستهلاك الكحول والعناية الصحية الفقيرة للفم كلها مرتبطة مع تطوير السرطانات للرأس والعنق. ويترافق سرطان البلعوم الأنفي مع الخمج بفيروس أبشتاين بار.

وإن المحدد الرئيسي للإنذار هو حجم الورم أو ثخانته ووجود أو غياب العقد اللمفية الناحية وإن معدل شفاء الأورام الصغيرة 75-95 ٪ بالمعالجة الشعاعية أو الجراحية. وإن الاستعمال المتكرر للتدخين بعد تشخيص سرطان الرأس والعنق يترافق مع إنذار متواضع.

### الأعراض

تأتي سرطانات الرأس والعنق بمظاهر تتعلق بمكان الورم. فعلى سبيل المثال، تأتي سرطانات الحنجرة فوق المزمار بألم عند البلع وتغير في خاصية الصوت. وربما تأتي سرطانات التجويف الفموي بكتلة تحت اللسان أو ببقع حمراء أو بيضاء في الفم. وإن النزف من الفم أو طقم الأسنان الصنعي الغير مناسب يمكن أيضاً أن يكون عرضاً لسرطان التجويف الفموي. وتأتي سرطانات الجيوب بأعراض التهاب الجيوب والتي لا تحل بالمعالجة الملائمة. ويمكن أن يشاهد الألم الأذني في سرطانات البلعوم الفموي أو فوق الحنجرة.

### التشخيص

يتطلب تشخيص سرطانات الرأس والعنق اثبات نسيجي للسرطان بالخزعة. وإن MRIوCT للرأس والعنق تنجز لتحديد وجهة النظر الدقيقة لامتداد الورم. وإن الفحص الشامل لكامل الطريق الهوائي الهضمي بالمنظار سيظهر التزامن الأولي الثانوي، فعلى سبيل المثال، في المري في أكثر من 15٪ من المرضى.

### المعالجة

تعالج الأورام الصغيرة التي لا تنتشر إلى العقد اللمفية الناحية بالتشعيع أوالجراحة. يمكن أن تسمح المعالجة الشعاعية الأولية بالوقاية لوظيفة العضو، فعلى سبيل المثال، في الحنجرة، تستخدم الجراحة في حال النكس و يعالج المرض المتوضع بمشاركة الجراحة مع التشعيع. وتستعمل المعالجة الكيماوية الحاوية على السيسبلاتين. وتحدث معظم النكوس خلال 2-3 سنوات بعد المعالجة. ولذلك يسمح بالإشراف القريب.

## سرطانات السبيل الهضمي

تشكل سرطانات الجهاز الهضمي أحد أشيع الأورام. وقد ساهم التقدم في علاج سرطان الكولون والمستقيم في تحسين البقيا ونوعية الحياة

الجدول 56-3: سرطان السبيل الهضمي

| موقع الورم | الموجودات الشائعة | العلاج النموذجي | النتائج المتوقعة |
|---|---|---|---|
| المري | عسرة البلع، ألم صدر، نقص وزن | جراحة فقط في المراحل الباكرة، علاج شعاعي. كيماوي مشارك في المراحل المتأخرة +/-جراحة | المراحل الباكرة ~ 30٪ بقيا لخمس سنوات المراحل المتأخرة < 13٪ بقيا لمدة 5سنوات |
| المعدة | ألم اعتلال العقد فوق الترقوة، إقياء براز زفتي | المراحل الباكرة جراحة فقط، المراحل المتأخرة، علاج كيماوي +/-علاج شعاعي | المراحل الباكرة > 90٪لمدة 5 سنوات 20-50٪ بقيا لـ 5سنوات في حال ورم >2سم مع عقد إيجابية |
| الخلية الكبدية | ارتفاعa فيتو بروتين ألم أو تبدل في فحص وظيفة الكبد | استئصال الآفة الباكرة | دائما قاتل في المراحل المتأخرة |
| المعثكلة | نقص الوزن، ألم ثاقب على الخط المتوسط يمتد للظهر. يرقان | المراحل الباكرة: عملية ويبل+/- علاج شعاعي المراحل المتأخرة: علاج كيماوي + تشعيع أو كيماوي فقط | إذا كان قابلا للاستئصال : معدل بقيا وسطي 6-12 شهر غير قابل للاستئصال:معل بقيا وسطي 4-6 شهر |
| الكولون/ المستقيم | ألم بطني، نزف دموي صريح أو خفي تبدل في عادات التغوط | المراحل الباكرة: استئصال فقط علاج كيماوي عند وجود إصابة عقدية مرضى سرطان المستقيم يجب أن يتلقوا علاج كيماوي وشعاعي قبل /بعد الجراحة | المراحل الباكرة:70٪ ل5سنوات عند وجود إصابة عقدية 40-60٪ ل5سنوات في حال وجود نقائل:>1سنة وسطيا |
| الشرج | إمساك، نزف، ألم مستقيم/ زحير | المراحل الباكرة: علاج كيماوي + شعاعي. مرحلة متأخرة بتر بطني عجاني | الموضع:70٪ل5سنوات |

للمرضى المصابين بهذا المرض أما سرطانات المري، والمثكلة، والكبد، والمعدة فهي أقل شيوعا والجدول 56-3 يلخص الأعراض والعلامات الشائعة وعلاج وإنذار أورام السبيل الهضمي.

## سرطان المري

### الوبائيات وتطور المرض

هناك نمطان من سرطان المري. السرطانة شائكة الخلايا والسرطانة الغدية. وإن السرطانة شائكة الخلايا هي الأشيع في المري الرقبي والصدري. وتحدث السرطانة الغدية في الجزء السفلي من المري وحتى الوصل المعدي المريئي. السرطانة شائكة الخلايا أشيع في الأمريكان. الأفارقة ويترافق مع عوامل مؤهبة تتضمن التدخين، الأذية بالمواد الكاوية،الأكلازيا (اللا إرتخائية). وتناول الكحول. وتترافق السرطانة شائكة الخلايا مع سرطانات أخرى مرتبة بالتدخين في الطريق التنفسي العلوي والسبيل الهضمي. أما السرطانة الغدية، فعلى العكس فهي أكثر شيوعا في المري السفلي. ومعدل حدوثها في تزايد. وتتعلق هذه الزيادة بمري باريت وهو الحؤول الغدي للجزء القاصي من المري والناجم عن القلس المعدي المريئي. وحوالي 25٪ من المرضى المصابين بحالة شديدة من مري باريت يطورون سرطانة غدية في المري أكثر التداخلات فائدة في مقاربة باريت هو المراقبة بالتنظير والخزعة، ولا يمنع العلاج الدوائي للقلس الحامضي حدوث الاستحالة التنشؤية.

### الأعراض:

أشيع أعراض سرطان المري هي عسرة البلع. وبما أن لمعة المري تتضيق فإن المريض يفقد القدرة على البلع الطبيعي ويكون لديه شعور بأن الطعام الصلب قد أصبح ملتصقا أو عالقا وفي النهاية يصبح المريض غير قادر على بلع السوائل أثناء تناول الطعام. ويخشى المريض من الأكل بسبب القلس المتكرر وبذلك يكون نقص الوزن شائعا.

### التشخيص

تثبت الفحوص الشعاعية للسبيل الهضمي العلوي أو التنظير الباطن وجود آفة مريئية، والتي تؤخذ منها خزعة بعد ذلك. وسيلة التصنيف الأكثر فعالية هي التصوير بالصدى عبر التنظير وهي وسيلة دقيقة لتقييم وجود نقائل عقدية موضعية. ونحتاج الطبقي المحوري لتأكيد عدم وجود نقائل إلى الصدر أو الكبد وهما أشيع مكانين للنقائل.

### العلاج

أشيع علاج مستخدم هو الجراحة، ويتضمن الاستئصال أخذ حواف واسعة على كل من جانبي الورم ومن ثم تشد المعدة إلى الأعلى لوصلها مع المري المتبقي. ويمكن نقل منطقة من المعي إلى الصدر بدلا من ذلك لإحداث سبيل هضمي آخر. وحوالي 10-30٪ من مرضى المرحلة الثانية المعالجين. الجراحة لوحدها يعيشون خالين من السرطان ل5 سنوات. وإذا لم تكن الجراحة ممكنة. إما لكون السرطان غير قابل

للاستئصال تقنيا أو أن الحالة الصحية للمريض لا تسمح بذلك، تكون المعالجة المثلى عبارة عن علاج كيماوي مع تشعيع. وتؤدي هذه المعالجة إلى بقيا وسطية 12.5 شهر مقارنة مع تسع أشهر باستخدام العلاج الشعاعي لوحده ومن غير الواضح فيما إذا كانت المعالجة الكيماوية والشعاعية تحقق نتائج جيدة مشابهة للجراحة لوحدها.

في المرضى الذين سرطان مري غير قابل للاستئصال، تستخدم الأشعة لوحدها أو بالمشاركة مع العلاج الكيماوي كعلاج ملطف وبالنسبة للمرضى الذين لديهم عسرة بلع شديدة لا يمكن علاجها بشكل كافي بالأشعة أو الجراحة، نلجأ إلى وضع وصلة معدنية أو بلاستيكية بالتنظير وهي تلطف بشكل معقول حالة المريض.

## سرطان المعدة

### الوبائيات وتطور المرض

يحدث سرطان المعدة بمعدلات أعلى في البلدان الفقيرة التي تستعمل اللحم المدخن واللحم الغني بالنترات ومن العوامل المؤهبة الأخرى فقر الدم الوبيل، وفقد حمض كلور الماء، والقرحات المعدية، وجراحة معدية سابقة. وماعدا سرطانات الوصل المعدي المريئي فقد تناقصت معدلات حدوث سرطان المعدة في الولايات المتحدة الأمريكية. ومن عوامل الخطورة المعروفة لسرطان المعدة، الخمج بالملوية البوابية. ولا يزال من غير الواضح بأن علاج الخمج بالملوية البوابية يبدل من معدلات حدوث سرطان المعدة في الجمهرة المخموجة.

### التشخيص

يراجع مرضى سرطان المعدة عادة بألم بطني، وشبع باكر، وفقر دم، وإقياءدموي، وضعف، ونقص الوزن. وغالبا ما يكون سرطان المعدة قد امتد إلى العقد اللمفاوية الناحية عند التشخيص. وقد يبدي الفحص الفيزيائي كتلة معدية، أو عقدة سرية(عقدة الأخت ماري جوزيف)، أو إصابة العقد فوق الترقوة اليسرى (عقدة فيرشوفVirchow). ويبدي التشريح المرضي سرطانة غدية تكون موضعة أو منشرة عبر بطانة المعدة تصلب المعدة) ومن الأمور التي تحتاجها في التصنيف المرحلي للمرض، طبقي محوري، تنظير هضمي علوي وتصوير بالصدى عبر التنظير.

### العلاج:

غالبا ما يعالج سرطان المعدة جراحياً. عندما يستأصل الورم وكامل العقد المصابة يملك المريض فرصة بقيا ل5سنوات ب40٪ أو أقل. وإذا نكس السرطان، فإن ذلك يحدث غالبا بالامتداد المباشر أو الانتشار عبر الدم إلى الكبد من خلال وريد الباب. ويستفيد المرضى الخاضعين لاستئصال كلي للمعدة من اضافة 5- فلور يوراسيل - ليوكوفيرين كيماويا والمعالجة الشعاعية التالية للجراحة. وتحسن هذه المشاركة من نسبة النجاة ب 15 شهر مقارنة مع عدة المعالج. وإن المرضى الذين لديهم نقائل قد يستفيدون من العلاج الكيماوي لتلطيف الأعراض. ويعطي العلاج الكيماوي معدل استجابة يقدر ب20-40٪ ولكنه لا يؤثر على بقايا5-7أشهر المتوقعة.

## سرطان الكولون والمستقيم

### الوبائيات وتطور المرض

حوالي 20/1 من الناس يشخص لديهم سرطان الكولون.وإن العوامل الأكثر أهميةوالتي تميل إلى حدوث السركان هي القصة السابقة لالتهاب الكولون القرحيوالقصة العائلية القوية. وإن العديد من المورثات، الموروثة أو العفوية، تلعب دورا هاماً في تطور سرطان الكولون. فعلى سبيل المثال، داء البوليبات العائلي الذي ينقل بصفة جسدية قاهرة يكون لدى الأشخاص طفرة في مورثة APC والتي ربما تترافق مع سرطانات قبل حبيبية ودرقية أو النمو غير المصنع مثل العظموم والكيسات الزهمية وبوليبات المعدة. وتكون سرطانات الكولون والمستقيم غير المصنعة الموروثة HNPCC أكثر شيوعاً بصبغي عادي مترافقة مع بتوابع دقيقة عديمة الاستقرار وطفرات في HMSH6،PMS2،PMS1،HMLH1،HMSH2 وإن مرضى HNPCC يأتون عادة بسرطان كولون تحت عمر 50 سنةويملكون ثلاثة درجات أولى متعلقة بسرطان الكولون أو السرطانات المتعلقة ب HNPCC الأخرى والمشتقة من بطانة الرحم أو الأمعاء الدقيقة أو المبيض أوالحالب أو الحويضة الكلوية.

ولا يوجد هنالك دليل على أن خطورة سرطان الكولون تميل لأن تكون وراثية أو مكتسبة بشكل متقطع. وهناك علاقة واضحة بين البوليبات الغدية والتطور الاحق لسرطان الكولون. ولأن إزالة البوليب أكثر الوسائل فعالية لمنع تطور سرطان كولون غازي، فان أفضل طريقة لإنقاص معدلات الوفيات الناتجة عن سرطان الكولون والمستقيم هي لإجراء تنظير كولوندوري. وإن الدراسات التي تستخدم تنظير السين والتحري المنتظم عن الدم الخفي في البراز تبدي انخفاضاً أيضاً في حدوث ومواتة سرطان الكولون والمستقيم. بالنسبة للمرضى الذين لديهم طفرات مثبتة (داء البوليبات الغدية العائلي متلازمة غاردنر، سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي) أو قصة عائلية قوية أو بالنسبة لأولئك المصابين بأمراض أخرى من المعروف ترافقها مع سرطان الكولون والمستقيم مثل التهاب الكولون القرحي، يجب إجراء تصوير كامل للكولون قبل سن ال 40. وتركز الأبحاث على الوقاية البدئية من سرطان الكولون والمستقيم باستعمال مداخلات مثل الحمية، والتناول اليومي للأسبرين وسيكلو أكسجيناز2 والواقيات الكيماوية الأخرى لإنقاص معدلات حدوث هذا السرطان. وقد تضائل الحماس إلى استخدام الحمية الغنية بالألياف لإقاص خطر حدوث سرطان الكولون.

### الأعراض

تتظاهر سرطانات الكولون والمستقيم عادة على شكل نزف مستقيمي. ويشكو المرضى المصابين بآفة في الكولون الأيمن من تبدل في لون البراز أو ألم ونفخة مؤقتة. بينما تكون آفات الكولون الأيسر هشة وتؤدي إلى خروج دم أحمر على طول فترة التغوط(تغوط دموي مستمر)، وفي حالات قليلة، تبقى سرطانات الكولون والمستقيم لا أعراضية حتى حدوث انسداد كامل أو انثقاب على جوف البريتوان.أشيع موقع لنكس سرطان المستقيم هو الامتداد الحوضي الناحي، ويميل سرطان الكولون إلى إعطاء نقائل نحو الكبد والرئة.

### التشخيص

ويتضمن عيار المستضد السرطاني الجنيني في المصل. وجس الكبد أثناء العمل الجراحي أو طبقي محوري للبطن. مع تصوير للكولون للتأكد من إزالة كل البوليبات والسرطانات تقريبا من وقت الجراحة البدئية. ويظهر الجدول 56-4 التصنيف المرحلي لسرطان الكولون.

### العلاج

يختلف علاج سرطان الكولون عن سرطان المستقيم. وحتى عند وجود نقائل سرطانية. تكون المعالجة المفضلة جراحية.ويفيد الاستئصال الجراحي في علاج أو منع حدوث الانسداد والألم. وعند حدوث انتشار إلى العقد اللمفية يستخدم ال5 فلور ويوراسيل (FU -5) والليفاميزول أو اللوكوفورين كعلاج كيماوي مساعد وهي تنقص معدل النكس بمقدار 40٪ تقريبا وبالنسبة للمصابين بسرطان المستقيم فإن أي آفة تغزو العضلية أو العقد اللمفية يجب علاجها كيمياويا وشعاعيا قبل أو بعد الجراحة لإنقاص فرصة النكس الموضعي أو البعيد للمرض. استخدم ال FU-5اكثر من أي علاج آخر في علاج سرطان الكولون. وقد أبدى الإيرينوتيكان وهو كامبتوثيسين فعالية مؤثرة في حال وجود نقائل لم تستجب للFU - 5.

## سرطان الشرج

يحدث سرطان الشرج بمعدلات متزايدة. وإن المرضى المصابين بالفيروس الحليموي الإنساني أو فيروس عوز المناعة المكتسب هم أكثر عرضة من غيرهم لحدوث سرطان الشرج. ويراجع المرضى عادة بنزف مستقيمي أو حس امتلاء بالمستقيم.

وتشكل المعالجة الكيماوية المشاركة باستخدام FU- 5 والميتوميسين مع الأشعة المقاربة النموذجية لعلاج سرطان الشرج الموضع نتائج هذه المعالجة أفضل من الاستئصال الجراحي الموضعي مع ميزة إضافية من خلال الحفاظ على المعصرة الشرجية. ويستخدم البتر البطني العجاني عند عدم فاعلية العلاج الموضعي.

## سرطان المعثكلة

### الوبائيات وتطور المرض

يترافق سرطان المعثكلة مع تدخين السجائر بقوة .وإن نسبة قليلة من سرطانات المعثكلة تورث من طفرات على المورثة p16، BRCA2 وإن السرطانات المعثكلية البشروية هي سرطانة غدية مع معدلات وفيات عالية جدا لأنها تتظاهر عندما يكون الورم غير قابل للاستئصال عند مراجعة المريض عادة. وينشأ النمط الآخر الأقل شيوعا من سرطان المعثكلة من الخلايا الصماوية. وتتصف هذه الأورام بأعراض ناتجة عن الببتيدات المفرزة مثل الغاسترين وعديد الببتيد المعوي الفعال وعائيا (VIP). والأنسولين.

### الأعراض

أشيع أعراض سرطان المعثكلة هو الألم البطني المرافق مع نقص سريع في الوزن. ويتوضع الألم بشكل مميز في المنطقة حول السرية مع انتشار حول الظهر نافذ أو طاعن. ويفسر غالبا بأنه ناتج عن غزو الظفيرة الزلاقية عميقا خلف البريتوان وهذا ما يحدث بشكل شائع في هذا السرطان. ومن الأعراض الأخرى. ظهور حديث لداء السكري. وغار معوي يعكس ارتشاح وتضيق الشريان المساريقي العلوي. والمرارة المجسوسة (علامة Courvoisier). واليرقان الناتج عن انسداد الجزء القاصي من القناة الصفراوية المشتركة. والتهاب الوريد الخثري الهاجر (علامة Trouseau) هو من الاختلاطات نظيرة التشؤية الشائعة في السرطانة الغدية المعثكلية ترتفع الواسمة CA 19-9 في ≥ 75٪ من كل الحالات.

### العلاج

العلاج الشافي الوحيد لسرطان المعثكلة هو الاستئصال المعثكلي العفجي (عملية ويبل). وهي عملية واسعة تحتاج الكثير من المفاغرات واستئصال الطحال. وتترافق مع معدل وفيات عالية في المراكز قليلة الخبرة بهذا الإجراء. ومعدل البقيا لـ 5سنوات في السرطانات المعثكلية الموضعية يقارب 25-50٪. يستفيد المرضى الذين لديهم ورم غير قابل للاستئصال من التشعيع الموضعي المشرك مع FU - 5 أكثر من 30٪ من المرضى يبدون تحسنا في الأعراض استجابة لهذا العلاج. وبالنسبة للمصابين بمرض مترقي يستخدم العلاج الكيماوي بال Gemcitabine أسبوعيا وقد ساعد ذلك في تحسين نوعية الحياة ومعدل البقيا بدرجة قليلة(5.7 أشهر باستخدام ال Gemcitabine 4.4 أشهر بدونه).

## سرطانة الخلية الكبدية

على الرغم من عدم شيوعها في الولايات المتحدة فإنها أحد أشيع السرطانات في العالم. وتشخص أكثر من مليون حالة سنويا. والأسباب

الجدول 56–3: التصنيف المرحلي لسرطان المستقيم والكولون

| الورم | حجم الورم | حالة العقد | النقائل |
|---|---|---|---|
| 0 | في المكان | لا | لا |
| 1 | وغزو المخاطية فيه | لا | لا |
| 2 | قد يغزو العضلية أو يخترق المصلية | لا | لا |
| 3 | أي حجم للورم أو أي مستوى للغزو | نعم | لا |
| 4 | أي حجم للورم أو أي عمق للغزو | عقدة إيجابية أو سلبية | نعم |

الشائعة لها التهاب الكبد الفيروسي(C-B) وتشمع الكبد الناتج عن الكحولية. وعلى الرغم من عدم الإثبات، فهناك اهتمام متزايد حول استخدام معايرة الـa فيتوبروتين (AFP) لتقصي المرضى ذوي الخطورة العالية. وترتفع مستويات الـ AFP عادة، حتى في المراحل الباكرة من المرض.

و إن علاج المرحلة الباكرة جراحي وتصل معدلات من 75٪بالنسبة للأورام الأصغر من2سم، وقد يستفيد المرضى المصابين بتشمع شديد مع سرطانات كبدية صغيرة من زرع الكبد. ونادرا ما يستفيد المرضى المصابين بسرطانات أكثر شدة من العلاج الكيماوي أو الشعاعي.

## الخباثات الغدية

لقد نوقشت سرطانات الغدد في الفصل 64-66

## سرطان الثدي

### الوبائيات

سرطان الثدي هو أشيع سرطان لدى السيدات وثاني سبب للوفيات (بعد سرطان الرئة) لديهم. في الولايات المتحدة، وتشخص حوالي175000 حالة جديدة من سرطان الثدي الغازي كل سنة. ويموت أكثر من 43000 سنويا بسببه. وإن سرطان الثدي نادر في الرجال.

وتتضمن عوامل الخطورة لسرطان الثدي العمر المتقدم، وقصة عائلية إيجابية، والبلوغ المبكر، وتأخر سن اليأس، أول حمل بعد سن لـ 25 والخروس، وربما استعمال الاستروجين الخارجي، للإشعاع المؤين كالذي يستعمل في علاج داء هودجكن مثلا من خطر حدوث سرطان الثديويزيد التعرض. وعلى الرغم من الدراسات الوبائية اقترحت أن الغذاء الغني بالدسم يزيد من خطر سرطان الثدي فإنه لم يتم إيجاد علاقة سببية بينهما. وتتشارك5-10٪ من حالات سرطان الثدي فقط مع مورثات الاستعداد لسرطان الثدي BRCA1 BRCA2.

### التشريح المرضي

معظم سرطانات الثدي هي غدية قنوية مرتشحة، وجزء أصغر يكون عبارة عن سرطانة غدية فصيصية مرتشحة، وهذا النوع يميل لأن يكون ثنائي الجانب. وتترافق السرطانة الأنبوبية والمخاطية مع إنذار أفضل. ونشاهد السرطانة القنوية في المكان Insitu (DCIS، أو السرطانة داخل القنوية) بمعدلات متزايدة والسبب المقنع لذلك هو ازدياد التقصي باستخدام الماموغرافي.

### التظاهرات السريرية

يشخص سرطان الثدي عندما تلاحظ المريضة أو طبيبها وجود كتلة محسوسة أو عندما يثبت تصوير الثدي الروتيني وجود آفة. ويراجع أقل من 10٪ من النساء مع نقائل. والغالبية العظمى من سرطانات الثدي الناكسة تترافق مع نقائل إلى العظم، الكبد، الرئة والجهاز العصبي المركزي، مع أن هذا السرطان قد ينكس في أي عضو من الجسم. والنساء اللاتي لديهن قصة سرطان ثدي هنّ على خطورة أكبر لحدوث سرطان في الثدي المقابل ويتظاهر سرطان الثدي الالتهابي بجسوءInduration في الثدي مع حمامى، وغالبا بدون كتلة محسوسة.

### التصنيف المرحلي

يحتاج التصنيف المرحلي لسرطان الثدي إلى استئصال الورم البدئي والعقد الإبطية الموافقة، ويجب أن تجري النساء اللاتي لديهن ورم أكبر من 5 سم وكذلك اللاتي لديهن عقد إبطية إيجابية، فحوص إضافية للتصنيف المرحلي، وتتضمن صورة صدر بسيطة، وومضان عظام، وطبقي محوري للبطن إذا كانت وظائف الكبد غير طبيعية، بينما لا تحتاج المصابات بأورام صغيرة مع عقد إبطية سلبية لمثل هذه الفحوص إلا عند وجود أعراض تقترح وجود النقائل كالألم العظمي.

### العلاج

تكون المعالجة المثلى في حال النساء ذوات الأورام الصغيرة جراحة محافظة على الثدي باستئصال الكتلة المتبوع بالأشعة. وبينما يجرى استئصال ثدي للمصابات بأورام أكبر أو بورمين أو أكثر في أرباع مختلفة من الثدي وتفضل بعض النسوة استئصال الثدي مع أو بدون تصنيع الثدي. وقد يسمح العلاج الكيماوي المعطى قبل العلاج الجراحي (العلاج الكيماوي البدئي) بالحفاظ على الثدي لدى النساء المصابات بأورام كبيرة واللاتي بغير ذلك لا يمكن استئصال الكتلة لديهن. ويمكن استخدام العلاج الهرموني قبل العمل الجراحي في الجزء الضئيل من النساء المصابات بأورام إيجابية مستقبلات الأستروجين. ولكن يجب ألا تحل هذه المعالجة مكان العلاج الجراحي عند غالبية المرضى. ويستخدم علاج مساعد مكون من العامل الهرموني مع علاج كيماوي لتحسين معدلات البقيا الخالية من النكس وزيادة معدل البقيا الكلي في النساء ما قبل وبعد سن اليأس واللاتي يملكن خطورة عالية لحدوث سرطان ثدي جهازي ناكس.

ويعالج المرض الانتقالي إما هرمونيا أو كيماويا (الجدول56-5). ويكون توقع الحياة أطول في النساء المصابات بنقائل عقدية أو عظمية مقارنة مع المصابات بنقائل كبدية أو رئوية أو عصبية مركزية وتنقص

الجدول 56-5: التوصيات العلاجية لسرطان الثدي الانتقالي

| العلاج الهرموني | العلاج الكيماوي |
|---|---|
| إيجابية مستقبلات الأستروجين | سلبية مستقبلات الاستروجين |
| نقائل إلى العظم الجلد، العقد اللمفية | إصابة الكبد الرئة |
| السنة من إنهاء العلاج المساعد | >2 سنة من إنهاء العلاج المساعد ترقي المرض بعد استعمال الخط الأول والثاني من العلاج الكيماوي |

البيسفوسفونات، مثل الباميدرونات، الألم العظمي المترافق مع النقائل العظمية وخطر حدوث الكسور في النساء المصابات بنقائل هيكلية.

يعالج الـ CIS إما بالاستئصال للكتلة الذي يتبع بمعالجة شعاعية أواستئصال الثدي. ويجب أن يجرى للمصابات بـ DCIS مجسوس أومتعدد البؤر تجريف عقد إبطية لأن نسبة ضئيلة ولكن مهمة منهن سيكون لديهن عقد لمفية إيجابية مما يدل على وجود بؤر من سرطان غازي. تعالج النساء المصابات بـ DCIS مع سرطان غازي في العقد اللمفية معالجة جهازية كما لم أن لديهن ورم بدئي مرتشح.

يستطب استئصال الثديين الوقائي عند من لديهن مورثتي الاستعداد لسرطان الثدي BRCA1 أو BRCA2 وكمقارنة بديلة الترصد السريري القريب من خلال إجراء فحص ذاتي للثديين كل شهر وإجراء كل شهر فحوص متكررة من قبل الطبيب. وتصوير ثدي منتظم وقد ينقص التاموكسيفين من خطر حدوث سرطان الثدي في هؤلاء النسوة وعند عاليات الخطورة لحدوث سرطان الثدي.

## السرطانات البولية التناسلية الجدول 6-56

### سرطان البروستات وسرطان الخصية

(هذه السرطانات وردت في الفصل D 71)

## سرطان المثانة:

### الوبائيات وتطور المرض

تشخص حوالي 50000 حالة جديدة من سرطان المثانة كل سنة في الولايات المتحدة. وهذا الورم أقل شيوعا في النساء منه لدى الرجال. ويموت حوالي 5/1 من المصابين من مرضهم. وأهم عامل خطورة هو التدخين والمسؤول عن ثلثي الحالات على الأقل. ومن عوامل الخطورة الأخرى التعرض للفحوم الهيدروجينية متعددة الحلقات في الأصبغة، والمطاط والدهان. بالإضافة إلى الاستخدام المديد للسيكلوفوسفاميد والفيناسيتين والخمج المزمن بالمنشقات الدموية.

كارسينوما الخلية الانتقالية هي أشيع نمط من سرطان المثانة وقد تحدث هذه الأورام خارج المثانة أيضا. وفي أي نقطة ممتدة من حويضة الكلية حتى المثانة حيث تغطى هذه المسافة ببطانة إحليلية. وتشكل السرطانات شائكة الخلايا والسرطانات الغدية للمثانة والحويضة الكلوية أقل من 10٪ من كل أورام هذه المنطقة.

### الأعراض

أشيع عرض هو البيلة الدموية العيانية أو المجهرية. وتتظاهر حوالي 3٪ من سرطانات المثانة بأعراض تهيج أو تشنج المثانة وعندما يتجاوز الورم حدود المثانة تظهر الأعراض المتعلقة بانضغاط الأعضاء الناحية

**الجدول 56-6: التصنيف المرحلي لسرطان السقيم والكولون**

| موقع الورم | الموجودات الشائعة | العلاج النموذجي | النتائج المتوقعة |
|---|---|---|---|
| الخصية | تورم خصيوي، ألم، ألم ظهر أو سعال بسبب النقائل | استئصال خصية إربي (وليس صفني) الورم المنوي إيجابي العقد: علاج شعاعي | المراحل الباكرة للورم سعال بسبب النقائل الورم المنوي إيجابي العقد: علاج شعاعي المنوي <90٪ بقيا لمدة 5سنوات |
| | | عقد إيجابية في NSGCT: RPLND أو المرحلة III NSGCT | 75٪ بقيا ل5سنوات |
| | | علاج كيماوي | <50٪ أورام سيئة الخطر |
| البروستات | ارتفاع المستضد البروستاتي النوعي، نقص في اندفاع البول، ألم عظمي عند وجود نقائل | المراحل الباكرة: استئصال البروستات، علاج شعاعي أو مراقبة حذرة اعتمادا على العمر إمكانية الانتشار، ودرجة الورم | المرحلة الباكرة: 80-90٪ بقيا لـ 5سنوات بالجراحة والتشعيع |
| | | المراحل المتأخرة: يمكن إعطاء هرمونات علاج شعاعي، أو كلاهما | المرحلة C وD2 تملك إنذار أسؤ ولكن زمن النكس مختلف |
| المثانة | بيلة دموية، التهاب مثانة | السرطانات السطحية: استئصال عبر التنظير خزعة بالإضافة إلى علاج كيماوي داخل المثانة | 10-30٪من الأورام السطحية تتطور إلى سرطانات غازية |
| | | الغزو العضلي: استئصال مثانة جذري أو علاج كيماوي /شعاعي محافظ على المثانة | عند الغزو العضلي 20- 50٪بقيا لـ 5سنوات و20> عند عقد إيجابية |
| الخلية الكلوية | الثلاثي العرضي: بيلة دموية ألم بطني مع كتلة في الخاصرة يحدث في أقل من 10٪ | المرحلة الباكرة: استئصال كلية جذري | المقتصر على الكلية: 80٪بقيا ل5سنوات |
| | | المتقدم أو المعطى للنقائل: جرعات معتدلة إلى عند إعطاء نقائل معتدلة إلى عالية من IL2 والانترفيرون | البقيا الوسطية =1سنة بقيا ل5سنوات 0-10٪ |

مثل تورم الطرف السفلي. أو ألم حوضي أو انضغاط أعصاب الضفيرة الحوضية.

### التشخيص

تقسم سرطانات المثانة إلى أورام سطحية وغازية وانتقالية ويحتاج تقييم سرطان المثانة رؤية مباشرة مع أخذ خزعة لتحديد عمق الغزو الورمي. ويرتبط عمق الغزو مع الإنذار ويحدد نوع العلاج المطلوب. ولذلك فإن تنظير المثانة يعد الوسيلة التشخيصية الأهم. وقد يستفيد المرضى الذين لديهم خطورة مهنية عالية لحدوث سرطان المثانة من إجراء الفحوص الخلوية للبول في غياب الأعراض التي تستدعي تنظير المثانة. وأكثر من ذلك قد نحتاج إلى تصوير الحويضة الظليل عبر الوريد إذا لم يستطيع التنظير تحديد مكان ورم في الحالب أو حويضة الكلية.

والمشعر الأهم للإنذار والمعالجة هو غزو الورم للجدار العضلي المثانة أو عدم غزوه.بما أن العلاقة بين عمق الغزو المكتشف باستئصال المثانة هي 50٪ فقط. كان لا بد من استخدام وسائل أخرى مثل الطبقي المحوري والرنين المغناطيس. وومضان العظام للمساعدة في تحديد وجود الغزو. أو الإصابة العقدية أو النقائل. ودرجة الورم مهمة لأن الأورام منخفضة الدرجة نادرا ما تغزوالعضلية في حين أن الأورام عالية الدرجة غالبا ما تفعل ذلك.

### العلاج

تعالج الأورام السطحية بالاستئصال عبر الاحليل. ويجري تنظير المثانة كل 3 أشهر لتقييم الاستجابة وإجراء الاستئصال عند الحاجة وعند حدوث نكس متكرر. أو في حال كون الورم السطحي شامل لعظم سطح المثانة. ويستطب العلاج داخل المثانة. وفي هذه الحالة تقطرعصيات كالميت أو دواء كيماوي أخر مثل Thiotepa أو ميتوكسانترون ضمن المثانة عبر قثطرة فولي. ويسمح لها بالبقاء لفترة قصيرة في المثانة ومن ثم تفرغ 0تكرر هذه العملية كل أسبوع لمدة 6 أسابيع يعاد بعدها التنظير لتقييم الاستجابة.

وتحتاج الأورام الغازية إلى إجراءات باضعة أكثر. إذا غزا الورم عضلة المثانة دون احتراق جدار المثانة. يكون العلاج الامثل هو استئصال المثانة. وتستأصل هذه المثانةوالبروستات والحويصلين المنويين. والجزء الداني من الاحليل في الرجال. ويجري استئصال الرحم مع استئصال ملحقات ثنائي الجانب. مع إزالة جزئية للجدار الأمامي للمهبل في النساء. ويشكل مسلك دقاقي لتخزين وطرح البول. ولا يحتاج كل المرضى الذين حدث لهم غزو لجدار المثانة إلى استئصال المثانة. قد يستطب الحفاظ على المثانة بالنسبة للمرض المصابين بأورام موضعة بعيداً عن المثلث المثاني أو بأورام قد استؤصلت عبر التنظير. وعلى الرغم من أن الدراسات لم تبرهن على أن نتائج العلاج الكيماوي الشعاعي مشابهة للعلاج الجراحي لوحده. يجب علاج المرضى الذين اخترق الورم لديهم جدار المثانة بعلاج كيماوي شعاعي مشترك بدلاً من استئصال المثانة. وقد أظهر مرضى مختارين بعناية عولجوا بهذا الأسلوب معدل بقيا 5 سنوات يقارب 50٪ . يستجيب المرضى الذين حدثت لديهم نقائل عادة للعلاج الكيماوي المشارك الحاوي على الـ cisplatine ولكن النكس أمر لا مفر منه.

## سرطانة الخلية الكلوية

### الوبائيات وتطور المرض

سرطانةالخلية الكلوية الغدية هي أحد أقل أنواع أورام السبيل البولي التناسلي شيوعا. وهي مسؤولة عن حوالي 35 من كل السرطانات. وتوجد علاقة بين سرطان الكلية والتعرض للكادميوم وربما هناك علاقة مع تدخين السجائر. تحدث سرطانة الخلية الكلوية بشكل شائع في متلازمة فون . هيبل . ليندو. والتي قد يكون فيها السرطان ثنائي الجانب متزامن في حالات قليلة. ونشاهد شذوذات في الذراع الطويل للصبغي الثالث في أكثر من90٪من الحالات.

والتطور المرضي لسرطان الكلية مضلل حيث تترقى بعض الحالات باستمرار وتكون معندة في كل التداخلات في حين أن بعض المرضى يحدث لديهم تراجع تلقائي في النقائل.

### الأعراض

يتألف التظاهر الكلاسيكي من بيلة دموية وألم في الخاصرة مع وجود كتلة في البطن وهذا الشكل يشاهد في 10٪من الحالات فقط وغالبا ما تدفع البيلة الدموية لوحدها أو الألم الظهريالمستمر المريض الى مراجعة الطبيب وفي حالات قليلة تحدث وذمة ثنائية الجانب في الطرفين السفليين عندما يغلق الورم الوريد الأجوف السفلي بشكل كامل. وتترافق سرطانة الخلية الكلوية الغدية أيضا مع بعض المتلازمات نظيرة التنشؤية غير العادية تتضمن الحمى. واحمرار الدم (بسبب ازدياد إنتاج العامل المكون للحمر). وفرط كلس الدم بسبب لإنتاج المنتبذ للهرمون.

### التشخيص

أكثر الوسائل استعمالا في التشخيص هو الطبقي المحوري للبطن حيث نشاهد كتلة كبيرة كثيفة تركز المادة الظليلة وتشغل حيزا هاما من كلية واحدة وغالبا ما تترافق مع إصابة عقدية أو وريدية ويستطب الرنين المغناطيسي لتقييم حالة الوريد الأجوف السفلي ولأن استئصال الورم هو العلاج الوحيد الشافي فلا بد من إجراء طبقي محوري للرئتين لنفي وجود النقائل.

### العلاج

استئصال الورم هو الطريقة الأكثر استخدام في الأورام المقتصرة على الكليةوالعلاج الجراحي ممكن الاستخدام حتى عند إصابة أجزاء من الوريد الكلوي والوريد الأجوف السفلي.

سرطانة الخلية الكلوية الغدية معند بشكل واضح على العلاج الشعاعي والكيماوي. ولكن تشير الدراسات إلى أن استخدام معدلات الاستجابة الحيوية مثلL2 I والانتروفين A تحقق استجابة في حوالي 10-15٪من الحالات وفي حالات قليلة تكون هذه الاستجابة كاملة. وشوهدت حالات مشابهة من التراجع الدراماتيكي العفوي للمرض. ولقد اقترحت المحاولات السريرية يمكن لزرع نقي العظام

غير النخاعي أن يؤثر في بعض المرضى ذوي سرطان الكلية المعند على المعالجة المناعية التقليدية ولكن تتحدد فائدة هذه المعالجة بسميتها.

## سرطان المبيض

### الوبائيات

يحدث سرطان المبيض بمعدل1\70امرأة في الولايات المتحدة وتشخص أكثر من 25000حالة كل عام. ويموت حوالي14000 امرأة بسبب هذا المرض كل سنة. وهذه الإحصائيات تجعل سرطان المبيض السبب الأشيع الخامس لوفيات السرطان عند النساء.وكما هو الأمر بالنسبة لمعظم السرطانات فان معدل وقوع سرطان المبيض يزداد مع التقدم بالعمر. ومن عوامل الخطورة الأخرى.قصة الإصابة بسرطان ثدي(تتضاعف الخطورة). والخروس. والقصة العائلية لسرطان المبيض. وتحدث سرطانات المبيض العائلية بنسبة 5-10 ٪ من مجمل سرطانات المبيض. ويزيد التعرض للتا لك من خطر حدوث سرطان المبيض. وينقص استعمال مانعات الحمل الفموية من خطورة حدوث سرطان المبيض. وكذلك أكثر من حمل والإرضاع.

### التشريح المرضي

تنشأ معظم أورام المبيض الخبيثة من البشرة الجوفية.celomic. وقد ينشأ الورم في أي جزء من جوف البر يتوان لذلك فان استئصال المبيضين الوقائي لا يمنع حدوث المرض. وتصنف سرطانات المبيض البشروية من الناحية النسيجية إلى حميدة، أو خبيثة، ، أوحدية، وأشيع الأنماط النسيجية لسرطانات المبيض هي المصلية والمخاطية والمشبهة ببطانة الرحم Endometroid وتشكل أورام اللحمة (وأشيعها أورام الخلايا المحببة) وأورام الخلايا الانتاشية أقل من15٪من أورام المبيض. وقد تنتقل سرطانات أخرى مثل الثدي وسرطانات السبيل الهضمي إلى المبيض.

### التظاهرات السريرية

تتضمن أعراض المراحل الباكرة حدوث ألم حوضي أوبطني مبهم وشبع باكر. وعسرة هضم ولكن الأعراض غير نوعية مما يؤدي إلى عدم التشخيص حتى يصبح الورم في مرحلة متقدمة في أغلب الحالات. ولا يوجد فحص طقسي فعّال من اجل سرطان المبيض. مع أن الإيكو عبر المهبل قد يكون مفيداً في النساء اللواتي لديهن أقارب من الدرجة الأولى مصابات بهذا السرطان. ويتظاهر الورم المتقدم على شكل ألم وانتفاخ بالبطن. وانسداد معوي، ونزفي مهبلي. وتصنف المريضات اللواتي لديهن انصبابات جنبية خبيثة في المرحلة iv من المرض.

### التصنيف المرحلي والعلاج

يصنف سرطان المبيض جراحياً بإجراء استئصال رحم كامل بالطريق البطني. واستئصال ملحقات ثنائي الجانب واستئصال الثرب أخذ عينات من العقد اللمفية، وخزعات بريتوانية، المرحلة الأولى تقتصر على المبيض فقط. المرحلة الثانية يمتد فيها المرض إلى الرحم أو البوقين. وتدل إصابة البريتوان أو العقد اللمفية الإربية على المرحلة الثالثة. ويشاهد لدى الكثير من المصابات انزراعات بريتوانية واضحة، وعند عدم مشاهدتها تؤخذ خزعات من كل مناطق البريتوان من أجل الفحص المجهري امتداد الورم خارج الحوض. ما عدا الانزراعات المشاهدة على سطح الكبد تدل على المرحلة الرابعة.

العلاج الأساسي في السرطان المبيض هو الجراح. ويكون انذار السيدات اللواتي يكون الورم المتبقي لديهن بعد الجراحه أقل من 2سم قطرا افظلمن ألئك اللواتي يتبقى لديهن أورام أكبر من ذلك.

تعطى المعالجة الكيماوية المشاركة من الباكليتاكسيل وال cisplatine أو الكاربوبلاتين بعد الجراحة للنساء اللواتيلديهن ورم متقدم موضعياً ولكن بدون نقائل وعند فشل الخط العلاجي الأول نعطي معاجلة كيماوية إضافية حيث تحدث إستجابة في 60٪ من الحالات.

وعند وجود نقائل عند المراجعة نلجأ إلى الجراحة المنقصة للكتلة، وقد تلطف المعالجة الكيميائية أعراض الانصبابات الجانبية.

## سرطان باطن الرحم

### الوبائيات

يحتل سرطان باطن الرحم المرتبة الرابعة لدى السيدات في الولايات المتحدة من حيث الشيوع، وتشخص أكثر من 37000 حالة كل سنة تظهر أعراض الورم في المراحل الباكرة وهو عادة شاف مع معدلات بقيا لـ 5 سنوات أكثر من 80٪. وتتضمن عوامل الخطورة تقدم العمر. وتتأخر سن اليأس. والعائط والسمنة وتشعيع الحوض السابق. وتزداد الخطورة لدى النساء اللواتي يتعالجن بالأستروجين دون الاعطاء المزامن للبروجسترون وأولئك اللواتي يعانين من الدارات الا اباضية هن في خطر زائد للاصابة. معظم سرطانات باطن الرحم هي سرطانات غدية.

### التظاهرات السريرية

يحدث لدى معظم المصابات بسرطان باطن الرحم نزف رحمي شاذ وأي نزف بعد سن اليأس حتى لو كان قليلا يجب أن يدفعنا فورا الى البحث عن سرطان باطن الرحم. وقد يؤدي الورم المتقدم الى أعراض بولية أو ألم حوضي أو ظهري.

### التصنيف المرحلي والعلاج

يجرى التصنيف بالكشف الجراحي. معظم السرطانات تكون بالمرحلة الأولى مع غزو أقل من نصف سماكة جدار الرحم، تصيب الأورام الأكثر تقدما عنق الرحم. والمهبل، والحوض أو عقد حول الأبهر، المثانة، ومخاطية المستقيم. والنقائل خارج الحوض (مرحلة iv) قليلة المشاهدة.

العلاج هو استئصال الرحم بالطريق البطني، واستئصال الملحقات ثنائي الجانب، واجراء غسالة بريتوان للفحص النسيجي. وتأخذ عينات من العقد اللمفية في الأورام عالية الدرجة. ويستخدم العلاج الشعاعي في الأورام عالية الدرجة النسجية وكذلك عند وجود اصابة عميقة في عضلية الرحموفي الحالات المتقدمة يعطى علاج كيماوي مع الـMegestrol acetate.

## سرطان عنق الرحم

نظرا للاستخدام الواسع لفحوص التقصي المتعلقة بسرطان عنق الرحم بالاعتماد على لطاخة بابانيكولا(pap). فقد استمر تناقص معدل

وقوع سرطان عنق الرحم الغازي وكذلك الوفيات الناتجة عنه في الولايات المتحدة. يحدث سرطان عنق الرحم وطليعته، التنشؤ العنقي داخل البشروي، بشكل أكبر لدى المصابات بال hiv والمصابات بالفيروس الحلبومي الإنساني من النمط 31، 18، 16، 35. أغلبية المصابات بالتنشؤ داخل البشروي أو سرطان عنق الرحم لاأعراضيات ويكشف مرضهن عن طريق لطاخة pap، قد يحدث نزف مهبلي، ونزف بعد الجماع، وضائعات مهبلية، وألم حوضي في المرض الغازي. يتظاهر المرضى المتقدم بأعراض وعلامات الامتداد الوضعي في الحوض وتتضمن وذمة الطرف السفلي أ وألم في الظهر والساقين. المرضى الانتقالي نادر الحدوث.

و تؤكد الخزعة التشخيص في النساء اللواتي يبدين لطاخة شاذة. وقد تحتاج بعض النسوة إلى خزعة مخروطية إذا لم تكن الخزعة الموجهة بمناظير العنق جازمة، أو غير مؤكدة للغزو الورمي، أو إذا أبدت عسر تصنع بشروي في العنق أو إذا لم تكن العينة كافية. ويعتمد استعمال فحوص أخرى للتقييم المرحلي على مدى امتداد الإصابة الموضعية وهذا مايحدد الفحص الشرجي والحوضي.

يعتمد العلاج على مرحلة المرضى. فقد تكون الخزعة المخروطية كافية في حال وجود غزو مجهري ضئيل ضمن العنق وتعالج الحالات الأكثر تقدماً باستئصال الرحم الجذري مع تجريف العقد اللمفية يستطب العلاج الكيماوي المشارك باستخدام 5-fu وcisplatin والعلاج الشعاعي في حالة الأورام المتقدمة موضعياً.

# سرطان الجلد

## السرطانة القاعدية والسرطانة شائكة الخلايا

### الوبائيات والقصة الطبيعية

إن السرطانة القاعدية والسرطانة شائكة الخلايا هي السرطانات الجلدية الأكثر شيوعاً وهما النمطان الأكثر شيوعاً لكل السرطانات.و تكون نسبة الوفيات من هذه السرطانات منخفضة جداً، وعلى أية حال، فهي تعد 0.1٪ من موت السرطانات.. ويكون كلا النمطين شائعين في أجزاء الجسم المعرضة للشمس وفي الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة وبشكل لا يشبه السرطانة قاعدية الخلايا ذات النقائل النادرة فإن السرطانة شائكة الخلايا تنتشر إلى العقد اللمفية الناحية. لذلك فإن الفحص الشامل للعقد اللمفية الناحية ضروري في المرضى ذوي السرطانة شائكة الخلايا وخصوصاً في الشفاه والأذن وحول الشرج والأعضاء التناسلية.

### العلاج

و تتضمن التطبيقات العلاجية للسرطانة القاعدية والسرطانة شائكة الخلايا الاستئصال الجراحي والمعالجة الشعاعية والجراحة القرية. ويمكن للفلورويوراسيل الموضعي أن يستخدم في علاج السرطانات القاعدية السطحية أو الشائكة الموضعية .وإن الجراحة الدقيقة لموس والتي تستخدم التقنيات المجهرية الدقيقة، تقدم معدلات السيطرة الموضعية العالية وتدل على الأورام الحديثة أو تلك التي تحدث في أماكن حيث تتاح الحماية القصوى للنسج غير المتأثرة كالعين والأنف والأعضاء التناسلية.

## الورم القيتاميني ( الميلانوما)

### الوبائيات

يتزايد وقوع الميلانوما بمعدل 4٪ كل عام في الولايات المتحدة. وتشخص أكثر من 44 ألف حالة جديدة كل سنة وهناك أكثر من 7000وفاة. تتزايد معدلات الوقوع مع تقدم العمر وبمعدل أكبر بـ 10 أضعاف في البيض مقارنة مع الأمريكان الأفارقة: يتعلق حدوث الميلانوما بالأشعة فوق البنفسجية b، ولا سيما الحروق الشمسية في الطفولةووجود قصة وحمة عسر التصنع ووجود قصة عائلية تزيد من الخطورة أيضاً.

### التشريح المرضي

معظم الحالات عبارة عن ميلانوما منتشرة سطحياً. يمكن استخدام الواسمات المستضدية 100- s وhmb-45 لتأكد التشخيص في الملانومات غير المتمايزة. على الرغم من أن 100٪ -s غير نوعي hmb-45 غير حاس 100٪ وتشير التقرحات إلى إنذار أسوأ.

### التظاهرات السريرية

غالباً ما يراجع مرضى الميلانوما يتبدل في آفى جلدية مصطبغة. وعلى الرغم من أن الميلانومات تضهر في 90٪ من الحالات على الجلد فإنها قد تنشأ من أي منطقة حاوية على خلايا ملانية، بما في ذلك مشيمية العين، والسحايا وعلى امداد مخاطيتي السبيلين الهضمي والتنفسي.وحوالي 5٪ من الميلانومات لا يمكن تحديد موقع ظهورها البدئي. وقد تتظاهر الميلانوما بنقائل عقدية ، ورئوية، عظيمة، وكبدية، ودماغية.

### التصنيف المرحلي

تصنف الميلانوما اعتماداً على سماكة الورم البدئي، والتي تقاس بالميليمترات للورم وبحسب عمق الغزو ضمن الجلد. وسماكة الورم هي المعيار الإنذاري الوحيد الأهم. ولا بد من تجريف أي عقدة لمفية مجسوسة، من أجل التصنيف الكامل. والانقالات العقدية في العبور هي تلك الواقعة بين الورم البدئي وحتى أول مجموعة عقدية منطقية رئيسية.

### العلاج

يستخدم العلاج الجراحي مع حواف واسعة لتحقيق شفاء الآفات الجلدية البدئية. ويحدد موقع الورم وسماكته الهامش الجراحي المثالي. تستأصل الآفات الناكسة موضعياً جراحياً إن أمكن. وتستخدم الأشعة عند عدم امكانية الاستئصال الجراحي. يؤدي الحقن الموضعي لعصيات كالميت غيران داخل الافة إلى تراجعها في 40٪ من الحالات. وعند وجود إصابة عقدية منطقية تستخدم معالجة مناعية مساعدة بالانترفيرون a لمدة 12 شهر وهي تحسن معدلي البقيا الكلي والخالي من النكس. يصاب الكثير من المرضى بأعراض جانبية شديدة مثل الوهن والحمى، ويحتاجون لقطع العلاج باكراً. تعالج الميلانوما

تعالج الميلانوما الانتقالية بالعلاج المناعي، أو العلاج الكيماوي المشارك، أو الاستئصال الجراحي للنقائل المعزولة .وإن استخدام الهستامين كمساعد للانترلوكين - 2 يمكن أن يحسن النجاة عند المرضى متورطي الكبد من الميلانوما بزيادة فعالية السيتوتوكسين سيتوكيناز. ويستخدم العلاج الشعاعي لعلاج النقائل الدماغية والنخاعية والعظمية.

## السرطان غير معروف البداية

إن حوالي 5٪ من الناس سيأتون بمرض انتقالي في غياب ورم بدئي مميز .وإن السرطانات الغير معروفة البداية تأتي بشكل أشيع بمرض في العظم أو الكبد أو الرئتين، أو العقد اللمفية.. وإن الفحص الامراضي المفصل بمساعدة اللطاخات الناعية النسيجية الكيماوية والتنظير الالكتروني والتحليل الصبغي، سيميز عادة بين اللمفومات والسرطانات. وإن مثل هذا التمييز لهو هام لأن اللمفومات تميل لأن تكون أكثر استجابة للمعالجة التي تختلف عن السرطانات. وفي المرضى ذوي السرطانة الغدية الغير معروفة البداية يمكن للفحص الشعاعي المحدد، مثل الـ CT للصدر والبطن، أن يساعد في تحديد مكان الورم البدئي.و يمكن أن تظهر الملامح الأخرى للأمراض الانتقالية أيضاً فعلى سبيل المثال، تعتبر النقائل العظمية شائعة في سرطان البروستات والصدر. وإن اعتلال العقد الابطية عند النساء يشاهد في سرطان الثدي بشيوع، وتكون النقائل الكبدية شائعة في مرضى سرطانات الرئة والكولون والمعثكلة .وإن أغلب علامات الأورام غير خاصة لذلك فإن الاعتماد على علامات الورم لوحدها والتي تماثل المصدر الأولي للسرطان لا ينصح بها .وعلى أية حال، إذا ما وجدت عوامل الخطورة لذلك الورم البدئي والنمط السريري للانتشار متماسك مع ذلك الورم فيمكن لمستوى العلامة النتعلقة بالورم أن تزود علامات داعمة. .

و إن علاج السرطانات ذات البداية غير المعروفة تعتمد على تلطيف الأعراض بالجراحة والتشعيع والمعالجة الكيماوية والهرمونية (إذا ما اعتقد أن الورم ذو بداية غدية كسرطان البروستات و الثدي).

## النقائل من الأورام الصلبة

يموت معظم مرضى السرطان بسبب انتشار النقائل للورم البدئي لمواقع بعيدة .وإن عملية الغزو والانتقال تتطلب كل مما يلي 1- تطور التزويد الوعائي للورم من خلال توعية جديدة. 2-غزو الخلية الورمية من خلال الغشاء القاعدي للنسيج المضيف 3-انتقال الورم من خلال إما التيار اللمفاوي أو الدموي (النقل الدموي). 4-كبت وغزو الغشاء القاعدي للعضو البعيد. 5-إعادة تأسيس الأوعية الدموية لتغذية نمو الخلايا الانتقالية، و6-التكاثر ضمن العضو المستهدف .وإن عملية الغزو والانتقال منقاة بشكل عالي مع 0.01٪ من خلايا الدوران فقط تصبح ضبط انتقالي.

و إن التحسن في معالجة السرطان مثل استعمال الأضداد مستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي الجزيئي الأصلي يستهدف تمزيق الدوران الجديد ضمن الخلية الخبيثة أو التداخل مع تكاثر الخلية الورمية، وإن الأمل يستهدف المعالجة، يستخدم لوحده أو مع المعالجة الكيماوية السامة للخلايا، سوف يحسن النتائج بينما يخفف السمية للنسج الطبيعية.




يمكن للخلايا السرطانية أن تنتقل إلى أي عضو بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي. يتطلب الانضغاط المباشر من قبل الورم والتأثيرات البعيدة للسرطان غالباً علاج بالإضافة إلى المعالجة الكيميائية النموذجية والأشعة .ويمكن لمعالجة السرطان أن تؤدي إلى مضاعفات حادة أو مزمنة.

## انضغاط النخاع الشوكي

### الوبائيات

يعد انضغاط النخاع الشوكي أشيع المضاعفات العصبية للسرطان بعد النقائل الدماغية. تحدث 20000 حالة من انضغاط النخاع الشوكي تقريباً سنوياً. معظم المرضى اللذين حصل لديهم انضغاط نخاع شوكي كان لديهم تشخيص معروف مسبقاً لداء خبيث، تسبب سرطانات الرئة والثدي 20٪ من الحالات تقريباً. وكل من اللمفويات والأغران والورم النقوي العديد وسرطان الموثة وسرطان الخلية الكلوية يسبب 6-7٪ من حالات انضغاط النخاع الشوكي. وعند 10٪ فقط من المرضى كان انضغاط النخاع الشوكي هو التظاهرة الأولى للسرطان. مع أن خطورة حدوث انضغاط النخاع الشوكي عند مرضى السرطان فقط 1٪ فإن التأثيرات تكون مدمرة ولكن عادة يمكن الحيلولة دون حدوثها.

### الإمراضية

تحدث معظم الأورام الضاغطة على الوجه الأمامي للنخاع الشوكي. تنتشر الخلايا الورمية مع الجريان الدموي إلى نقي العظام حيث تتكاثر وتتضاعف في أجسام الفقرة وفي النهاية تمتد نحو الخلف. تحدث الأورام تنخراً وإزالة للنخاعين بالدرجة الأولى للعمودان الجانبي والخلفي من المادة البيضاء. هذه الملاحظة تقترح أن انسداد الجريان الوريدي هو سبب الاحتقان والوذمة والنزف ضمن النخاع الشوكي.

### المظاهر السريرية

70٪ من حالت انضغاط النخاع الشوكي صدرية تقريباً، و20٪ قطنية عجزية و10٪ تحدث في المنطقة الرقبية فقط. يُصاب في 50٪ من المرضى جسم واحد فقط وفي 25٪ من الأجسام الفقرية المجاورة وفي الحالات البقية أجسام فقرات متعددة وغير متجاورة.

يراجع معظم المرضى بألم ظهري يتصف بأنهً ثابت، وكليل، وحارق ومترق. غالباً ما يشتد الألم بالعطاس أو السعال أو العطف الرقبي. خلافاً للألم الناجم عن انفتاق النواة اللبية فإن الألم هنا يسوء عندما يستلقي المريض قد يكون الألم الجذري ثابتاً أو متقطعاً وعادة يتوضع موافقاً لمستوى الانضغاط. الألم الثنائي الجانب الشريطي أكثر شيوعاً في المرض الصدري، بينما الألم الجذري أحادي الجانب أكثر شيوعاً في الإصابات الصدرية والقطنية العجزية.

تتطور العلامات العصبية على نحو مخاتل : يحدث الضعف في حوالي 80٪ من المرضى، خصوصاً الصعوبة في وظيفة القسم القريب من الساق مفضية بدورها إلى صعوبة في صعود الدرج، ورنح ناجم عن خلل في مستقبلات الحس العميق. وعسر وظيفة ذاتية تضم فقد وظيفتي الأمعاء والمثانة وتعب. يمكن للتعب وفقد الحس والرنح وعسر الوظيفة الذاتية أن تتطور بسرعة وتقود إلى شلل نصفي سفلي إذا لم تتم المعالجة السريعة.

### التشخيص

يقترح الفحص السريري عادة التشخيص ويحدد مستوى إصابة النخاع الشوكي. يجب أن تركز الاختبارات الشعاعية على المنطقة المشتبهة للإصابة. تحدد سرعة تطور وشدة الأعراض والعلامات السرعة التي يجب أن تطبق خلالها اختبارات التشخيص.

تكون الصور الشعاعية البسيطة غير طبيعية في 70 ٪ من مرضى انضغات النخاع الشوكي من بين المرضى الذين يشكون من الألم أكثر من 80٪ ستكون صورهم الشعاعية البسيطة غير طبيعية. تتضمن الموجودات النموذجية في الصور الشعاعية انهدام السويقة وانخساف جسم الفقرة. يزود التصوير بالرنين المغناطيسي الطبقي (ct) المحوسب بمعلومات أكثر من الصور الشعاعية البسيطة. والتصوير الطبقي المحوري (ct scans) هو أفضل في تقييم ثباتية الفقرات والانهدام العضمي عند المرضى الذين سيخضعون لإزالة الانضغاط جراحياً.

### المعالجة

ينبىء فقدان الحركة أو عمل المصرات قبل المعالجة عن استجابة ضعيفة للمعالجة. أهداف المعالجة هي للحيلولة دون فقدان الو ضيفة العصبية ولتخفيف الألم، ولمنع النكس الموضعي وللحفاظ على ثباتية العمود الفقري.

طبقت تجارب عشوائية قليلة على التدبير الأمثل لانضغاط النخاع الشوكي. يجب إعطاء الستيروئيدات القشرية مباشرة، بلعة وريدية من الديكساميتازون (dexamethasone)، 10ملغ، مع جرعات تالية بمقدار 4إلى 24مغ كل 6ساعات مطلوبة عند غالبية المرضى. معظم الدراسات التي تفضل الجراحة على المعالجة الشعاعية هي دراسات غير معشاة وتعكس انحراف انتقائي. من الواضح أن المعالجة الجراحية يحتاجها مرضى لديهم عدم ثباتيه في العمود الفقري أو أولئك الذين يحتاجون تشخيصاً نسيجياً. أو أولئك الذين تطور لديهم . مرة ثانية انضغاط

فوق الجافية بعد أو أثناء المعالجة الشعاعية. المعالجة الشعاعية فعالة في معالجة الأورام الحساسة للأشعة مثل سرطانات الثدي والموثة، واللمفوما، والورم النقوي، والورم المنوي وسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة. التشعيع عادة أفضل عند مرضى ذوي خلل وظيفي ضئيل أو دونه، أو ذوي بداية متدرجة للأعراض، أو ذوي أورام حساسة للأشعة، أو اللذين لديهم مضاد استطباب للجراحة (مثل، اعتلال نزفي، ومرض عظمي شديد، ومرض قلبي أو رئوي شديد).

## متلازمة الوريد الأجوف العلوي

تنجم متلازمة الوريد الأجوف العلوي (svc) عن انسداد الجريان الدموي بسبب انضغاط أو غزو الوريد الأجوف العلوي (svc) بخثرات ورمية. الوريد الأجوف العلوي هو وعاء ذو جدار رقيق وضغط منخفض ومحاط ببنى صلبة تجعله معرضاً للإصابة بالانتقالات في العقد اللمفية المجاورة. تقلل الأوعية المعارضة لـ (svc) وهي الوريد الفرد والثديي الباطن وجانب الشوكي والصدري الوحشي وأوردة المري من انسداد الجريان الدموي. يعد الوريد الفرد أهم هذه الأوعية الرادفة. انسداد أسفل مستوى الوريد الفرد ليس جيد التحمل.

تسبب السرطانات 80٪ من حالات متلازمة (svc). سرطان الرئة مسؤول عن 80٪من الحالات، وتشكل واللمفوما وسرطان الثدي وأورام الخلايا المنتشة معظم بقية الأسباب. تضم الأسباب غير الخبيثة التليف المنصفي (مثل داء المنسوجات) والتخثر الناجم عن القثاطر الوريدية المركزية ونواظم الخطا.

### الموجودات السريرية

تبدأ الأعراض على نحو مخاتل وغالباً ما تسوء عند الانحناء أو الانعطاف أو الاستلقاء. تضم الأعراض : زلة تنفسية تحدث عند (60 إلى 70٪ ) من المرضى، واحتقان وجهي يحدث عند (50٪) من المرضى. وقد يحدث السعال وتورم الذراع وألم الظهر وعسرة البلع. تضم الموجودات السريرية توسع أوردة العنق وجدار الصدر (60٪) ووذمة الوجه (50٪)، والامتلاء الدموي والزرقة (كل منها عند 20٪ من المرضى ) وذمة الذراع (10٪).

### التشخيص والمعالجة

يظهر التصوير الشعاعي للصدر اتساع المنصف عند ثلثي أولئك المرضى وانصباب جنب عند الربع. وتشاهد كتلة في النقير الأيمن عند ما يقارب 15٪ من المرضى. يمكن أن يظهر لـ ct التصوير الطبقي حجم وشكل وموضع الكتلة ودرجة الانسداد وخيارات أخذ الخزعة. لم يعد يجرى التصوير الوريدي بشكل دوري لكنه يمكن أن يظهر التوسع في SVC المخمن بدئياً أنه منسد بشكل تام.

تتطلب معالجة متلازمة svc تتطلب S تشخيصاً نسيجياً للورم قبل التشعيع أو المعالجة الكيميائية. وإن خيارات التشخيص هي: خزعة من عقدة مجسوسة فوق الترقوة أو رقبية، وبزل الصدر ودراسة خلوية للقشع وخزعة بالإبرة عبر الجلد للورم الساد.

أهداف المعالجة هي تخفيف الانسداد ومحاولة تحقيق الشفاء. إن انسداد svcلا يغير من إنذار الورم الأساسي. يعالج سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة واللمفوما وأورام الخلايا المنتشة على نحو أفضل بالمعالجة الكيماوية وحدها أو المعالجة الكيمياوية مشركة مع المعالجة الشعاعية. تطبق المعالجة الشعاعية لوحدها للأورام من كافة الأنماط النسيجية الأخرى.

## فرط كلس الدم

يحدث فرط كلس الدم في كل أنماط السرطان ولكنه أكثر شيوعاً في الورم النقوي العديد وسرطان الثدي. يحدث فرط كلس الدم عند مرضى يعانون من الداء العظمي الحال للعظم الشديد بسبب إفراز عديد ببتيد مرتبط بهرمون جارات الدرق من قبل الورم. مع سيتوكينات أخرى مثل العامل المحول للنمو ألفا والإنترلوكين (interleukin-6) وعامل نخرة الورم.

### المظاهر السريرية

تعتمد أعراض فرط كلس الدم على مستوى كالسيوم المصل المطلق بشكل أقل من اعتمادها على المدة التي تطور فيها فرط كلس الدم. الأعراض الشائعة هي الإمساك، والسهاف ، وتعدد البيلات، والإعياء، والغيثان، والإقياء، وبطء القلب. معضم مرضى فرط كلس الدم لديهم ضياع في الحجم. المرضى غالباً مضطربين وقد يكونوا مثبطين. ومنعكسات تمطط العضلات غالباً مشتدة.

### المعالجة

لمعالجة فرط كلس الدم هناك استرا تيجيتين : زيادة الاطراح البولي من الكالسيوم وخفض الارتشاف العظمي (الجدول57-1) يجب وقف تناول أدوية مثل المدرات التيازيدية وتلك التي تخفض الجريان الدموي الكلوي (حاصرات h2 والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية) والأدوية الحاوية على الكالسيوم وفيتامين A وفيتامين D فوراً.

يجب أن تتم إعاضة السوائل بمعدل 300-400 مل كل ساعة لمدة 3-4 ساعات مع مراقبة متكررة للكهرليات يجب اعتبار مثل هذه الإعاضة

**الجدول 57-1 : تدبير فرط كلس الدم**

**تدبير مريض العيادة الخارجية المصاب بفرط كلس الدم:**
من الأنسب إعطاؤه مع المعالجة الصامة للخلايا مثل: المعالجة الكيميائية، المعالجة الشعاعية
تعليمات واضحة حول الوارد الفموي من السوائل
تجنب المدرات
Pamidronate مرة في الأسبوع من المحتمل أن تفيد (Galliun Nitrate) نترات الغاليوم تحت الجلد يومياً بعد السواء الحاد (العودة الحادة إلى الحالة الطبيعية)

**تدبير مريض المشفى والمصاب بفرط كلس الدم:**
سوائل وريدية مباشرة
المعالجة المضادة للإرتشاف عندما يكون النتاج البولي جيدا Pamidronate مرتين كل (48-72 ساعة) Gallium Nitrate مرة (تسريب خمسة أيام)
الانتقال إلى معالجة أخرى إذا لم يستجيب على السابقة
الكالسيتونين (Calcitonin) لعلاج السبات أو الهيوجية القلبية
Mithramycin عند عدم الاستجابة فقط
التفكير بالتحال عند مرضى القصور الكلوي

السريعة بالسوائل إعادة تميه أكبر من اعتبارها معالجة بدئية .ويجب أن تعطى الأدوية التي تخفض من ارتشاف العظام حالما يعاد تمييه المريض .وإن البيسفوسفونات Bisphosphonates هي الأدوية الأكثر شيوعا المستخدمة كمضادة للامتصاص ويعطى Pamidronate الباميدرونات. بجرعة مقدارها 60إلى 90 ملغ. تعطى خلال 2إلى 4 ساعات. والتأثيرات الجانبية الرئيسية له هي الحمى والآلام العضلية. وأخيراً فإن الفورسمايد. والذي يثبط امتصاص الكالسيوم في ثخانة عروة هانلة الصاعدة يعتبر عامل مفيد طرح للكالسيوم.

نترات الغاليوم (Gallium Nitrate) مثبط قوي المفعول للارتشاف العظمي ويعيد مقادير كالسيوم دم طبيعية عند 70٪ إلى 90٪ من المرضى .وإن الكالسيتونين وبجرعة مقدارها 6إلى 8 وحدة /كغ عضليا كل 6 ساعات ولمدة 48ساعة هو عامل خافض لكلس الدم ضعيف لكن بداية تأثيره سريعة .ويمكن استخدام الكالسيتونين مع Pamidronate وGallium في نفس الوقت .ويمكن استخدام الستيروئيدات القشرية في معالجة فرط كلس الدم الناجم عن خباثات دموية. يستجيب مرضى سرطان الثدي أحيانا للستيروئيدات.

و يمكن علاج المرضى خارج المشفى إذا كان تركيز كلس الدم أقل من 2املغ /دل، إذا لم يكن عندهم غثيان مهم. وكان عندهم إمساك خفيف فقط. وإذا كانوا قادرين على تناول السوائل فمويا. وإذا كانت الحالة الذهنية سليمة. وإذا كانت مستويات كرياتنين المصل طبيعية. وإذا كانت لديهم نظم قلبي ثابت.وإذا كانت لديهم مرافق قادر على مراقبتهم. ويستطب تدبير المريض داخل المشفى في كل الحالات الأخرى.

ما لم يعالج الداء الخبيث المسبب فإن فرط كلس الدم سيستمر أو يتكرر ولذلك التدبير المناسب لفرط كلس الدم يتطلب محاولة السيطرة على السرطان نفسه.

## المتلازمات نظيرة الورمية

تملك الأورام تظاهرات مرضية ناجمة عن عوامل استقلابية ومناعية وليست ناجمة مباشرة عن الغزو بالخلايا التنشؤية. وقد تظهر هذه المتلازمات نظيرة الورمية قبل أن يشخص السرطان. وبما أن استقصاء ومعالجة الداء الخبيث الأساسي قد تحسن المتلازمة وأحيانا تسهل شفاء السرطان لذلك فإن تمييز المتلازمات نظيرة الورمية مهم .وإن العديد من المتلازمات نظيرة الورمية ناتجة عن الأجسام الضدية الذاتية المنتجة كاستجابة للورم. بينما تنتج الأخريات عن الهرمون الببتيدي المنتبذ الناتج عن الورم وتفرز خلايا الورم أيضاً هرمونات واضحة بنيوياً عن الهرمون الطبيعي .وإن المتلازمة النظير ورمية الأشيع هي فرط كلس الدم الخلطي للخباثة الحالة التي تنتج عادة عن انتاج الورم عديد الببتيد المتعلق بهرمون جارات الدرق .ويدرج الجدول 57-2) المتلازمات نظيرة الورمية الصماوية والعصبية والدموية. والمتلازمات المعدية المعوية والجلدية موجودة أيضا.

## التأثيرات طويلة المدى لعلاج السرطان في بقيا السرطان

يمكن للناس الذين عولجوا من السرطان بنجاح أن يخوضوا تجربة التأثيرات طويلة المدى للسرطان وعلاجه .ويمكن للمعالجة الجراحية والكيماوية والشعاعية والهرمونية والبيولوجية أن يكون لها تأثيرات معاكسة والتي تستمر طويلاً بعد الشفاء أو التعافي .وإن نتائج طويلة الأمد كهذه التي لعلاج السرطان هي هامة بزيادة كنتيجة لزيادة بقيا السرطان وكنتيجة لاتساع المعالجة الشعاعية والكيميائية ويجدول الجدول 57-3 المضاعفات الفيزيائية طويلة المدى لمعالجات السرطان..

**الجدول 56-2: المتلازمات نظيرة الورمية**

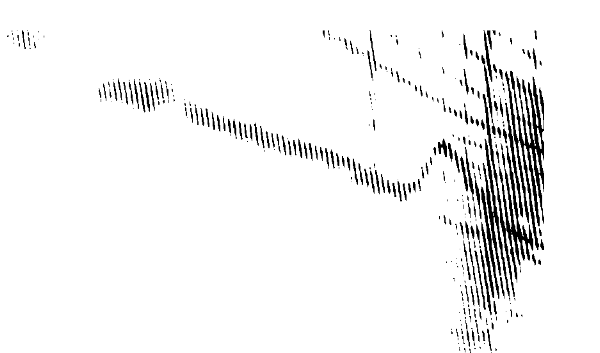
| المتلازمة | الأورام المرافقة | الآلية |
|---|---|---|
| إنتاج ACTH المنتبذ | سرطان الرئة صغير الخلايا، سرطانة المثكلة ورم القوائم | إفراز الورم لطلائع ACTH |
| SIADH | سرطان الرئة، أورام الرأس والعنق أورام الدماغ | إنتاج منتبذ للهرمون المضاد للأدرار |
| التنكس المخيخي والاعتلال العصبي المحيطي | سرطانات الرئة والمبيض والثدي، واللمفوما (خاصة داء هودجكن) | أضداد ذاتية متضمنة أضداد ضد خلايا بوركنج (أضداد Anti-yo وأضداد ض العصبونات (أضداد Anti Hu) |
| الرمع العضلي العيني | سرطان الرئة ، الورم الأورامي العصبي (الأطفال) | لا توجد موجودات ثابتة ،بعض المرض لديهم أضداد Anti Hu |
| متلازمة أيتون- لامبرت atonLambert. (موهن العضلات) | سرطان الرئة صغير الخلايا | إنتاج أضداد ضد قنوات الكالسيوم في النهاية العصبية قبل المشبك |
| داء كثرة الكريات الحمر Erythrocytosis | سرطانة الخلية الكلوية، ورم كبدي | إنتاج الورم للارثيروبيوتين Erythropoietin |
| التهاب الوريد الخثري hrombophlebitis | سرطانة المثكلة، السرطانات الغدية | غير مؤكدة |

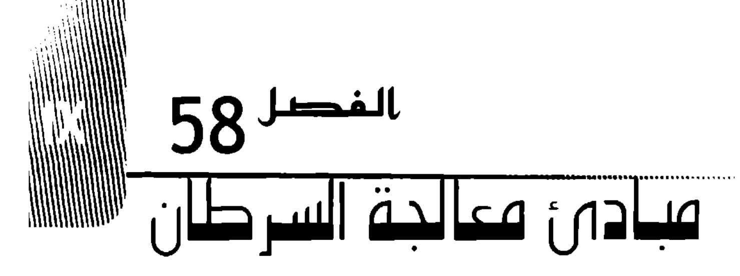
ACTH: الهرمون الموجه لقشر الكظر 0 SIADH :متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للادرار.

الجدول 56-3: المضاعفات طويلة المدى لعلاج السرطان

| نمط المعالجة | أمثلة عن المضاعفات طويلة المدى |
|---|---|
| لجراحية | فقدان الوظيفة الصوتية بعد استئصال الحنجرة من أجل سرطان الحنجرة |
| | سوء الامتصاص بعد استئصال الأمعاء |
| | سوء وظيفة الانتصاب والسلس البولي بعد استئصال البروستات |
| | الضهي المبكر بعد استئصال المبيضين |
| لشعاعية | التليف الرئوي بعد تشعيع المنصف أو الرئة |
| | انسداد المري بعد تشعيع المري |
| | خباثات ثانوية (مثلاً سرطان الثدي بعد المعالجة الشعاعية لداء هودجكن) |
| | تليف الثدي المزمن بعد تشعيع الثدي |
| | العوز المعرفي العصبي بعد التشعيع الكامل للدماغ |
| | التصلب العصيدي البدئي بعد تشعيع المنصف |
| لكيماوية | سوء الوظيفة القلبية من التعرض الطويل لفحم الانثراسيت |
| | اعتلال عصبي محيطي من التوكسين والسيزبلاتين وقلويد الفنكا |
| | الانسمام الرئوي من البليومايسين |
| | ابيضاض ثانوي من السكلوفوسفاميد والايتوبوسيد |
| | ضهي مبكر |
| لهرمونية | سرطان بطانة الرحم من التاموكسيفين |

بالاضافة إلى التأثيرات الفيزيائية لمعالجة السرطان فإن الناس الذين نجوا من السرطان يواجهون عدداً من النتائج الأخرى. مثل النتائج الفيزيولوجية وسوء الوظيفة الجنسية والتوظيف وتمييز التأمين. وعلى الرغم من أن معظم الناس يتوقعون أن يعودوا إلى نشاطهم السابق فإن معظم الناجين يقرروا أنهم متأثرين على الأقل في إحدى هذه المناطق .وإن تأثير السرطان على العائلة بما فيهم الأبوين والشريك والأولاد يستمر أكثر بعد إكمال علاج السرطان.





# الفصل 58
# مبادئ معالجة السرطان

سواء بالنداء المتعلق بنصيحة المرضى ذوي المرحلة المتقدمة من السرطان أو بمريض المشفى الذي يعاني من التأثيرات الجانبية للمعالجة، فإن العديد من الأطباء ذوي الخبرة المبكرة بالسرطان حيث يرفع المرضى الأسئلة الغير مجدية هل يمكن لأي معالجة للسرطان أن تكون جديرة بالاهتمام ؟ وعلى أية حال لا يوجد شيء أفضل من الحقيقة. إن العناية بالسرطان تستفيد من كل خبرة متطلبة من الأطباء. إن قدرة تطبيق المبادئ العلمية عند سرير المريض على تفسير الكميات الكبيرة من المعلومات من أجل التمييز بين تأثيرات السرطان وعلاجه، والعمل الجماعي مع اختصاصات متعددة لشرح العناية وتزويد الرعاية للمريض والعائلة عند الوقت الأكثر صعوبة في حياتهم. وحتى عند اقتراب موت المريض فإن الخبرات السريرية للأطباء والمقدرة الشخصية على خلق ضمانة تقلل من خوف المريض من الألم والعزلة لها أهمية لا حد لها.

تتطلب المعالجة الحديثة للسرطان جهدا منسقا بين اختصاصات الطب الباطني والجراحة والأشعة بالإضافة للتمريض والرعاية الصحية الملطفة في تدبير الأعراض وإعادة التأهيل. في الماضي كانت تتابع العناية خطيا : اختبار النماذج المعالجة على التتابع. واليوم: تكاملت المعالجة على نحو متزايد واستثمرت المكتشفات الحديثة لبيولوجية الخلايا الورمية في نماذج المعالجة المشاركة بشوط متناسق.

## علم الأشعة:

تستطيع التقنيات الشعاعية في التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوري المحوسب أن توجه الرشافة بالإبرة الدقيقة أو الخزعة بالإبرة اللبية مسهلة التشخيص ووضع المرحلة قبل الجراحة وبذلك تتيح التخطيط الدقيق قبل العمل الجراحي. الآن وعلى نحو مماثل. وبفضل استخدام التصوير الطبقي المحوسب، والتصوير الطبقي المحوري ذو الانبعاث الإيجابي، والتصوير بالرنين المغناطيسي. والتصوير الوعائي يملك أخصائيو الأشعة قدرة كبيرة لتحري النقائل بالإضافة إلى تحديد أكثر وضوحا لحدود قابلية الاستئصال. ويلعب اختصاصيو الأشعة المتداخلين دورا كبيرا في علاج السرطان أكثر من ذي قبل .وإن تقنية جديدة هي إجراء انصمام للسرطانات في الكبد والعظم والكلية مما يسمح استئصال أكثر أمنا أو التلطيف الأفضل .وإن القطع المتكرر بالأشعة يستخدم تقنية الأمواج الدقيقة للقطع الداخلي أو عبر الجلد للنقائل الكبدية أو الرئوية.

## الجراحة:

تتضمن الإجراءات الجراحية وضع التشخيص بالخزعة. والبدء بمعالجة حاسمة عن طريق إزالة السرطان. ووضع المرحلة للسرطانات من خلال تقييم العقد المنطقية والنقائل، إعادة بناء وتشكيل للطرف أو العضو المستأصل جراحيا،وتأمين طريق وريدي دائم أو مؤقت من أجل المعالجة الكيماوية أو التغذية، وتلطيف أعراض السرطان حيث يكون الاستئصال أو المجازة المعوية مطلوبين.

و إن هدف جراحة السرطان هو الإزالة الكلية للورم بما في ذلك النسيج المجاور الذي يحتمل أنه مصاب. وفي الجراحة يعزل الورم وغالبا لا يفتح قط أثناء العملية ويستأصل الجراح هامشا كافيا من النسيج الطبيعي حول الورم كما يستأصل العقد اللمفية المنطقية.

وتتطلب المقاربات الحديثة للجراحة تفاعلات متعددة الصرامة، فعلى سبيل المثال، يمكن أن يزال ورم الأرومة الدبقية متبوعاً بتركيب رقاقات من أغطية الكارمستين مصممة للتحرر البطيء للمعالجة الكيماوية ضمن تجويف الورم الملوث . ويمكن لجراح الكبد أن يقطع أو يبتر النقائل ومن ثم ينشئ مضخة المعالجة الكيماوية ضمن الشريان الكبدي لإطلاق المعالجة مقللة خطر المعاودة .ومن أجل السرطانات البطنية، ربما يحتاج الجراح للمعالجة الشعاعية الداخلية للعقد اللمفاوية حول باب الكبد أو التي تغادر حدود سرير الورم بمشابك ظليلة على الأشعة والتي تساعد المعالج الشعاعي في تحديد الحقل للحزمة الشعاعية الخارجية.

إن تصنيف الأورام، هو واحدة من حجارة الأساس في العناية بالسرطان، وهي مقاربة جهازية لقياس امتداد الورم وإنذاره ويلعب الجراح والباثولوجي الدور الأساسي في هذه العملية. وغالبا ما يتبع طريقة TNMالمطورة من قبل الإتحاد الدولي لمعالجة السرطان واللجنة الأميركية المشتركة للسرطان .ويتطلب هذا النظام ثلاثة مقاييس (1) الحجم والغزو الموضعي للورم البدئي (الدرجةT) (2) عدد وموقع وتثبت العقد اللمفية (الدرجة N) (3) وجود أو غياب النقائل (الدرجة M) وعلى سبيل المثال يمكن تصنيف سرطان ثدي 2.5سم وعقدتان لمفيتان إبطيتان مصابتان دون دليل على وجود نقائل على انه سرطان، N،T21 M0 وإن الجراح والباثولوجي هما الذين يسجلان هذه المعلومات .ويمكن جمع جميع درجاتTNMفي مراحل إنذارية وفي هذا المثال سرطان الثدي هو من المرحلة IIويتطلب اعتبار معالجة مساعدة.

## المعالجة الشعاعية

أهداف المعالجة الشعاعية هي تأمين معالجة حاسمة عندما تكون الأشعة هي طريقة التطبيق الموضعية الشافية الوحيدة للسماح بالمحافظة على العضو بعد أن تم الاستئصال الجراحي المحافظ على العضو ولخفض احتمال كل من النكس الموضعي والمنطقي بعد

محاولة الاستئصال الجراحي، ولتأمين التلطيف للأعراض الناجمة عن الورم غير القابل للاستئصال البدئي أو المعطي للنقائل.

و تستغل المعالجة الشعاعية تأثير الإشعاع المؤين على الانقسام الخلوي، الغاية هي إيصال الجرعة الأعلى إلى الورم دون إحداث ضرر ثابت للأنسجة الطبيعية المحيطة به. وإن ملامح خلوية نوعية لمعظم السرطانات مثل انخفاض القدرة على إصلاح الأذى غير المميت ومعدل انقسام سريع تجعل الخلايا الورمية أكثر حساسة للأشعة من الأنسجة الطبيعية. وتؤثر عوامل متنوعة في حساسية كل من الورم والنسج الطبيعية للأشعة. وتعدل هذه الحساسية بكمية الأكسجين في النسيج الخاضع للتشعيع .وبالجرعة لكل وحدة زمنية من التشعيع، وبنسبة الخلايا في الطور الحساس من الدورة الخلوية أثناء التعرض للحزمة الشعاعية وبحجم الورم ونمطه.

يتحكم المعالج الشعاعي بثلاث متغيرات: جرعة الإشعاع، وعدد أجزاء الجرعة، وحجم النسيج الخاضع للمعالجة .وتقاس سعة الإشعاع بجرعاة الأشعة الممتصة (Rads) والتسمية الشائعة هي وحدة غراي والتي تساوي Rads. 100 البرنامج المحدد يوميا من الجرعات هو المقاربة المتعارف عليها والتي تقلل أذية النسيج الطبيعي ومع ذلك تضرب وتصيب الخلية الورمية بشكل كاف عادة يقلل من إصلاح الخلايا التشوئية .وعلى سبيل المثال: المقاربة الشائعة لسرطان الرئة تكون بإعطاء(1.8) GY من الفوتونات إلى الورم يوميا على مدى 35جزء من الجرعة (من الاثنين إلى الجمعة طوال 7أسابيع)، والهامش من النسيج الطبيعي والعقد المنصفية بإجمالي قدره (63) GY.

و يتم إيصال الإشعاع المؤين بطرق متنوعة. والأكثر شيوعا هو المعالجة الحزمية الخارجية: يولد مسرع خطي ويقوم بإيصال الالكترونات ولفوتونات ذوات الكميات المختلفة من الطاقة .وكلما كانت الطاقة أعلى كلما استطاع الجزيء اختراق الجسم بعمق أكثر. مصدر الإشعاع يقع خارج الجسم،ويجب أن تعتبر الأشعة النسيج السليم أثناء دخولها وخروجها من الهدف .ولا تخترق الالكترونات (أشعة بيتا) إلا بضعة سنتيمترات فحسب وتستخدم في معالجة الآفات السطحية، بينما توصل الفوتونات ذات الطاقة العالية (أشعة غاما) الإشعاع عميقا في الجسم .والمعالجة الجوفية (Brachytherapy) هي التطبيق المباشر لمصدر الإشعاع على الورم، على سبيل المثال: السيزيوم 137 الذي يولج مباشرة حول عنق الرحم، يوصل جرعة عالية جدا من الإشعاع إلى سرطان عنق رحم متقدم موضعيا .وفي هذا المثال: هنالك سمية موضعية أقل لأن الفوتونات لا تحتاج أن تعتبر النسج السليمة قبل إصابتها للسرطان .ويمكن وضع بذور الايريديوم ضمن قثاطر تغرز باحكام في غدة الموثة لتوصل وبشكل أكثر أمانا ولعدة مرات الجرعة المماثلة للمعالجة الحزمية الخارجية.ويمكن حقن الأشعة وريديا. من خلال استخدام عنا صر تتجمع في أعضاء معينة على سبيل المثال السترونتيوم 89 المشع يحل محل الكالسيوم في العظام ويستخدم في معالجة النقائل العظمية المنتشرة من سرطان الموثة. .

وتقسم مضاعفات المعالجة الشعاعية إلى حادة ومتأخرة (الجدول 1-58) تحدث التأثيرات الحادة بشكل رئيسي في النسج ذات التكاثر السريع كالجلد والمخاطية المعدية المعوية .وتعتمد الشدة على حجم الجزيء ومدة المعالجة الكاملة. مثلا تثير المعالجة الشعاعية للثدي وعلى نحو شائع احمرار وتورم الجلد فوق المنطقة المشععة وتستمر هذه المضاعفات عدة أسابيع وهي ناجمة عن حساسية الجلد بالإضافة للزوايا المستخدمة في تثبيت الثدي وسرير الورم .وتضم التأثيرات المتأخرة التنخر. والتليف، وأذية أعضاء معينة مثل الشبكية والنخاع الشوكي وهي عوامل تحد من الجرعة في المعالجة الشعاعية ولا يظهر أنها تعتمد على سرعة التكاثر الخلوي المبرمج المحرض بالأشعة يلعب دورا فيها .وتعتمد التأثيرات المتأخرة على الجرعة الكلية وحجم الجزيء وتعتمد بشكل أقل على زمن المعالجة الإجمالي. ولدينا تأثير متأخر خاص للمعالجة الشعاعية هو تطور خباثات ثانوية تم تسجيلها بعد المعالجة الشعاعية لداء هودجكن وسرطان الثدي. .

## المعالجة الكيميائية

يمكن للمعالجة الكيميائية أن تشفي بعض السرطانات كما يمكنها أن تلطف سرطانات أخرى .والمعرفة الدقيقة للعلوم الدوائية والتاثيرات الجانبية لكل دواء بالإضافة للتفاعلات المتبادلة فيما بين الأدوية ضرورية من أجل استخدامها ويتطلب الاستخدام الحكيم لمواد المعالجة الكيماوية معرفة بتعليمات إيقاف المعالجة الإضافية إذا كانت نوعية حياة المريض لن تستفيد أو إذا وجد خلل وظيفي كلوي أو كبدي أو قلبي مسبقا..

ويستخدم أكثر من 60 عقار في معالجة أو مساندة الشفاء عند مرضى السرطان. عقاقير جديدة ينتفع بها في الآليات الحيوية التي فهمت حديثا أو تؤمن سمية جانبية أفضل من تلك التي من الجيل الأول والثاني من أدوية معالجة الكيميائية .وعموما الأدوية المتشاركة وذوات آليات العمل المختلفة وأنماط المقاومة المختلفة أكثر فائدة من المعالجة وحيدة الدواء .ولكن إذا لم يكن الدواء فعالا لوحده لايجوز

**الجدول 58-1: المضاعفات الحادة والمتأخرة للمعالجة الشعاعية**

| العضو | حادة | متأخرة | الجرعة (GY) متشاركة مع التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|---|
| نقي العظم | لا تصنع | ابيضاض دم، عسر تصنع نقي | 25 |
| النخاع الشوكي | لا | اعتلال نخاعي لأذية وعائية | 45 |
| قلب | لا | التهاب تأمور، اعتلال عضلة قلبية، داء إكليلي | 45 |
| مستقيم | إسهال، زحير | تضيق، انسداد | 60 |
| عين | لا | ساد، اعتلال شبكية | 55 |
| رئة | التهاب رئة | التهاب رئة مزمن وتليف | 35 |

الجدول 58–2: المواد الأشيع استخداماً في المعالجة الكيماوية

| الدواء | السرطانات المعالجة | تأثيرات جانبية شائعة |
|---|---|---|
| Cyclophosphamide | الثدي، المبيض، اللمفوما، ابيضاض الدم، الرئة | N،V، حاصة (صلع)، بيلة دموية ، BMS |
| Doxorubicin | الثدي، الرئة، اللمفوما | V،N حاصة، اعتلال عضلة قلبية، التهاب الفم BMS |
| Paclitaxel | الثدي، الرئة، غرن كابوزي المبيض | حاصة (صلع)، تأق، اعتلال عصبي محيطي، انسمام قلبي ألم عضلي، BMS |
| Cisplatin | الرئة، المثانة، المبيض، عنق الرحم، الرأس والعنق | انسمام كلوي، اعتلال عصبي، N،V، BMS |
| Gemcitabine | بنكرياس، رئة | BMS،V،N |
| Vincristine | لمفومارئة، ابيضاض الدم | اعتلال أعصاب محيطي |
| Fluorouracil | خباثات معدية معوية ، الرأس والعنق | BMS، التهاب الفم، اضطرابات جلدية، التهاب الأمعاء |
| Irinotecan | الكولون | BMS، إسهال |
| Carmustine | دماغ | V،N،BMS، اضطرابات رئوية، اضطرابات جلدية |
| Methotrexate | ابيضاض الدم ، الرأس والعنق ، اللمفوما | V،N،BMS، اضطرابات رئوية، التهاب امعاء، اضطرابات كلوية، التهاب فم |
| Vinorelbine | رئة، الثدي | BMS، علوص، اعتلال عصبي |
| Etoposide | الرئة، الخصية، اللمفوما | V،N،BMS |

BMS = تثبيط نقي العظم، N = غثيان، V = اقياء

استخدامه مشاركة مع أدوية أخرى .وعموما ويجب أن تعطى أدوية المعالجة الكيميائية بأعلى جرعة يمكن تحملها.

تختلف آلية الفعل في المعالجة الكيميائية حسب نمط الدواء المستخدم. بشكل عام تصمم المعالجة بحيث توقف نمو وانقسام الخلايا السرطانية. المعالجة الكيميائية هي محاولة استغلال الفروق بين معدل النمو واستعداد الخلايا السرطانية وخلايا النسيج السليم. فضلا عن ذلك مفاهيم جديدة عن المعالجة الكيميائية كشفت قدرة أدوية معينة مثل (الباكليتاكسيل) على بدء مسرب الموت الخلوي المبرمج المورثية المزمرة لموت الخلية يضم الجدول (58–2) قائمة بـ10 أدوية معالجة كيميائية عامة مع تأثيراتها الجانبية واهم تطبيقاتها.

و يختلف دور المعالجة الكيميائية تبعا للمرض الخاضع للمعالجة. على سبيل المثال المعالجة الكيميائية لوحدها شافية عند اغلب مرضى السرطان الخصيوي المتقدم وعند يفعان لديهم ابيضاض دم أرومي لمفاوي حاد. تشفي المعالجة الكيماوية متعددة الأدوية أكثر من 80٪ من هذه السرطانات. في هذه الحالات حساسية الخلايا للمعالجة الكيماوية مرتفعة على نحو فوق عادي وفي ظروف أخرى تستخدم المعالجة الكيماوية لتأخير أو منع نكس السرطان بعد استئصال الثدي أو جراحة محافظة للثدي عند نساء لديهن خطورة مرتفعة للنكس. تخفض المعالجة المساعدة لسرطان الثدي معدل النكس السرطان ثدي ايجابي العقد بما يقارب 33٪.و أخيرا يمكن للمعالجة الكيماوية ان تخفف الأعراض. وفي سرطان الرئة غير القابل للاستئصال فقط 5٪ إلى 10 ٪ من المرضى لديهم معدل بقيا خال من المرض طويل.ومع ذلك المعالجة الكيماوية، المستخدمة بالتشارك مع المعالجة الشعاعية. يمكن ان تلطف الأعراض مثل الزلة التنفسية والألم عند أكثر من نصف المرضى ويمكن ان تطيل البقيا لأشهر قليلة.استخدام المعالجة الكيماوية يحسن نوعية حياة معظم المرضى في مثل هذه الحالات.

وإن العقبة الرئيسية للمعالجة الكيميائية هي المقاومة الدوائية. سرطاناتعدة قادرة على منع التوزيع داخل الخلايا لأدوية معينة عن طريق إنتاج بروتين نوعي يقوم بنقل الدواء خارج الخلية. وللتغلب على مقاومة الدواء تطبق جرعات أعلى للقضاء على الأجزاء الأكبر من الورم. نتائج الجهود لتأمين جرعات معالجة كيماوية أعلى ومن ثم إنقاذ الجهاز المكون للدم عن طريق زرع نقي العظام أصبحت مؤسسة على نحو جيد في اللمفوما وابيضاض الدم، لكن لدرجة اقل بكثير في سرطان الثدي وسرطان الرئة وأورام صلدة أخرى. يتطلب مستقبل المعالجة الكيماوية تصميم مواد جديدة لها نوية خلوية اكبر وتستهدف رسائل خلوية تشجع على التكاثر.

## المعالجة الهرمونية

السرطانات الناشئة من نسيج يخضع للتأثير الهرموني كالثدي والموثة وبطانة الرحم غالبا ما تستجيب لمواد تحصر المستقبلات الهرمونية أو مضادة لتأثير الشادات الهرمونية.الجدول (58–3).

ان كلا من شادات الهرمون المحرر للهرمون الملوتن (Leuprolide) RH LH و(Goserelin) يحث إشارات تعدل إنتاج الاندروجين مما ينجم عنه مستويات من التستوسترون تشاهد عند الرجال المخيصين. تستجيب معظم سرطانات الموثة لهذه الأدوية مع انخفاض في الألم العظمي ومستويات المستضد النوعي للموثة (PSA)، لكن هذه الأدوية لها تأثيرات سيئة مثل، الهبات الساخنة والضعف العضلي وفقدان الشبق (المتعة الجنسية). مواد أكثر حداثة مثل (BicalutamidP) و(Flutamide) مضادات اندروجينية غير ستيرئيدية تثبيط الصنع الكظري للتستسترون. التشارك بين شادات RH-LH ومادة تخفض التركيب الكظري اصطلح على على تسميته الحصار الاندروجيني الشامل (Total Androgen Blockade) لم يحسن البقايا على نحو ملحوظ عند مرضى لديهم سرطانة موثية منتقلة.

وتتواجد في أغلبية سرطانات الثدي مستقبلات الاستروجين على سطح الخلية الورمية. تستجيب النساء وقال اللواتي لديهن سرطان

الجدول 58-2: المعالجة الهرمونية

| المادة | الاستعمال الشائع | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|
| التاموكسيفين Tamoxifen | سرطان ثدي انتقالي | سرطانة بطانة الرحم، هبات ساخنة، خثار وريدي عميق |
| شادات LHRH | سرطان الموثة | هبات ساخنة، ضعف عضلي |
| البروجسترون Progestone | سرطانةبطانة الرحم | صداع، كسب وزن زائد، نزف مهبلي |

LHRH = الهرمون المحرر للهرمون الملوتن

ثدي منتقل وايجابيات المستقبلات الاستروجينية بأكثر من 50٪ من الزمن باستخدام (Tamoxifen) أو مثبطات الاروماتاز (Inhibitors، Aromatase) مثل (Anastrozol ،Letrozole) وهي مواد مركبة بحيث تغير مستقبلات الهرمون. فضلا عن ذلك ظهر ان التاموكسيفين (Tamoxifen) يخفض احتمال النكس لسرطان الثدي في معالجة المساعدة لسرطان الثدي ايجابي المستقبلات الاستروجينية، للتاموكسيفين خواص شاذة الاستروجين ومضاهئة له مما يفسر ميله إلى خفض الضياع العظمي والحوادث القلبية عند النساء بعد سن اليأس. ويفسر زيادة معدلات سرطانة باطن الرحم والحوادث الصمية الخثرية.و يوقف الAI لوحده انتاج الستيروئيدات الكظرية ويجب أن يستعمل فقط في النساء اللواتي فقدن وظيفة المبيض.

## الرعاية الداعمة

يمكن ان تحسن تدخلات الرعاية الداعمة سلامة وراحة المعالجة السرطانية. وهذه المواد تخفض تثبط نقي العظام. كما وتثبط الغثيان والاقياء وتحمي الخلايا الطبيعية من النتائج المهدمة للمعالجة الكيميائية والشعاعية. الاريثروبيوتين، والعامل المنشط لنسائل البالغات المحببة أو المحببات والعامل المنشط لنسائل النواءات. ثلاثتها تشكل سيتوكينات مصممة لتحريض تكاثر الحمر والنقي والصفيحات على الترتيب. معالجة فقر الدم المتعلق بالسرطان أو بالمعالجة الكيماوية يمكن ان يحسن الاعياء الشائع عند هؤلاء المرضى. تنقص السيتوكينات النبهة لإنتاج العدلات والبالعات فترة قلة العدلات وتقصر من استشفاء المرضى المعالجين باشواط مثبطة لنقي العظام.يمكن ان يقصر عامل النمو الصفيحات الزمن اللازم لتعافي الصفيحات عند زرع نقي العظم.على الرغم من ان هذه المواد أيضا لا تخفض بوضوح معدل الوفيات إلا انه يعتقد أنها ذات فائدة اقتصادية(بإنقاصها الأيام المقبة في المشفى) في ظل ظروف متنوعة.

و إن مواد الوقاية الكيماوية هي أدوية تخفض التأثيرات الجانبية المترافقة مع المعالجة السرطانية وذلك من خلال حماية الأنسجة السليمة وإن الدكساروزوكسان هو واحد من هذه المواد ويرتبط بالحديد داخل الخلوي ويمنع تشكل الجذور الحرةويخفض نسبة وقوع القصور القلبي عند مرضى يتلقون جرعات عالية من Amifostine. Anthracyclines وهو مركب Thiophosphateيعمل ككناس للجذور الحرة يخفض من سمية المعالجة الشعاعية والاذية الكلوية الناجمة عن السيسبلاتين (Cisplatin).

## المعالجة الحيوية

إن الانترفيونات، والانترلوكين -2(IL2) والأضداد وحيدة النسيلة أمثلة عن المعالجات الحيوية. تملك الانترفيرنات Interferons تأثيرات معدلة مناعيا ومضادة للفيروسات ومضادة للتأثيرات المكونة للأوعية استخدمت في البداية في معالجة الابيضاض ذو الخلايا المشعرة. الخباثة الدموية النادرة. تستخدم الانتروفيرونات الآن على نحو غالب أكثر في معالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن (CMl) فيعند 70٪ من المرضى تقريبا. ما يصل إلى 40٪ من المرضى تكون لديهم استجابة نقوية عظمية وفقدان لبعض أو كل الأطوار المتوسطة من الانقسام الخلوي على صبغي فيلادلفيا. وما يقارب 25٪ من هذه الاستجابات ذات استمرارية طويلة المدى. وقد يطيل الانترفيرون أيضا فترة البقيا الخالية من المرض عند المرضى المصابين بالورم النقوي العديد وابيضاض الدم اللمفاوي المزمن.

يستخدم IL2 عند مرضى لديهم سرطانة خلية كلوية منتقلة. ترتبط هذه المعدلات المناعية مع مستقبل على الخلايا T وتفعل الخلايا القاتلة للورم وإن الورم القيتاميني الخبيث والسرطانة الخلوية الكلوية هما الورمان اللذان يظهران استجابة ملحوظ لهذا العامل لكن IL2 نادرا ما يحدث هجوم تام .وتتضمن التأثيرات الجانبية لهذا العامل: الوذمة، وانخفاض الضغط، والقمه، همود عاطفي وخلل وظيفي كلوي. تحدث تأثيرات جانبية شديدة على نحو أكثر ترددا في الجرعات الأعلى.

## المعالجة الهدفية:

إن التقدم في علم المناعيات والجزيئيات يسمح ببناء الأدوية والأضداد التي تستهدف المستقبلات الخاصة بالسرطان أو الأساسية من أجل النمو الخلوي. فعلى سبيل المثال، تستخدم الأضداد وحيدة النسيلة في معالجة بعض المرضى المصابين بلمفوما منخفضة الدرجة وبسرطان الثدي. وإن استخدام ضد للمستضد CD20 عند المرضى المصابين بلمفوما ايجابية ال +CD20 يؤدي إلى نسب مرتفعة من الاستجابات الورمية عند الذين لم يستجب مرضهم للمعالجة الكيماوية .وإن هذا الضد عندما يرتبط مع النظير المحرض y يمكن أن يمنع الانسمام الخلوي ضد النسيلة المتأثرة. وإن مستقبل عامل النمو البشروي يسمى أيضا neu -.HER2 موجود في25 ٪ من خلايا سرطان الثدي تقريبا. تؤدي الأضداد (neu-Her2-anti) لهذا البروتين الخلوي إلى معدل 20٪ من الانكماش الورمي عند نساء لديهن انتقالات. وإن الأدوية التي

ترتبط مباشرة مع هذا المستقبل، والتي تثبط التيروزين كيناز الداخلي والتفاعلات المحرضة على النمو قد طورت أيضا.

وإن المعالجة الهادفة الكلاسيكية هي STI571 (Gleevec)، والذي ركب ليحجز التأثير المحرض على النمو لـ Bcr-Abi في الخلية الخبيثة لـCMI (انظر الفصل 54) وإن أكثر من 90٪ من مرضى الطور المزمن لـCML يستجيبون لهذا العامل والذي حسن إلى حد بعيد المقياس الرئيسي الانترفيرون ويعتمد النجاح المستقبلي لمعالجة السرطان على تطوير عوامل خاصة مصممة لحجز الآليات المكتشفة عن طريق الطب الجزيئي والتي تحرض نمو السرطان والنقائل والاختلاف.

## زرع نقي العظم

احد المعوقات الرئيسية لتطبيق جرعات عالية من المعالجة الكيميائية هو سمية هذه العوامل للخلايا السليمة. وإن الخلايا النقوية العظمية: على الاقل جزئيا بسبب معدل التقلب الخلوي المرتفع في نقي العظام: تكون عرضة للخطر على نحو خاص. ويمكن الحصول على الخلايا الطبيعية من المريض (خلايا ذاتية) أو من كريات بيض إنسانية مطابقة مستضديا لنمط قريب أو غير قريب (خلايا مغايرة) ويعاد تسريبها بعد إتمام الجرعات الشافية من المعالجة الكيماوية أو المعالجة الشعاعية. ويحسن زرع نقي العظام البقيا عند المرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن ولمفوما هودجكن الناكسة ولمفوما لاهودجكن وفي الابيضاض الدموي الحاد. وإن مضاعفات زرع نقي العظم بشكل رئيسي سمية المعالجة الكيميائية للرئتين والكبد ونقي العظام. معدل الوفيات المرتبط بالمعالجة يعود غالبا إلى بالاخماج الفيروسية والجرثومية. وإن المواتة المتعلقة بالمعالجة هي عادة نتيجة لخمج بكتيري أوفيروسي. وتتضمن المقاربات الأحدث للزرع الزراعة المغايرة دون قطع النخاع والتي تستخدم كميات قليلة من المعالجة الكيماوية. وتغرس خلايا المعطي وتتعايش مع خلايا المضيف. وتكون هذه الخلايا المعطية فعالة مناعياً ويمكن أن تقتل سرطان المتلقي (تأثير ورم الطعم vs). ويمكن لهذه التقنية أن تثبت أكثر فائدية من المحاولات السابقة للزرع من أجل الأورام الصلبة وتوسع هذه المقاربة إلى المرضى المسنين والذين لا يستطيعوا أن يصمدوا أمام ضرر العضو من الجرعة الكبيرة للمعالجة لكيماوية. وإن المرضى الخاضعين لزرع نفي عظم غيري ومن شخص غير يمكن أن يحصل لديهم داء رفض الطعم من قبل المضيف وهو ارتكاس مناعي للخلايا النقوية المنقولة على جلد المتلقي وكبده والجهاز الهضمي.



# القسم X

# الاضطرابات الاستقلابية



59 – اضطرابات التغذية

60 – مبادئ دعم التغذية لدى المرضى البالغين

61 – اضطرابات استقلاب الدسم

62 – اضطرابات المعادن والبروتينات المعدنية

63 – الاضطرابات الموروثة للنسيج الضام

# الفصل 59

# اضطرابات التغذية

إن شذوذات كتلة الجسم سواء زيادةً أو نقصاناً تلفت الانتباه طبياً واجتماعياً. وخلال حياة الانسان تؤثر عوامل عدة في كتلة جسمه ويمكن أن يتعلم الكثير حول علاقة العوامل الداخلية والخارجية بذلك. ويتوجب على الأطباء قياس كتلة الجسم باستمرار والأفضل من ذلك استخدام مشعر كتلة الجسم BMI (الوزن/مربع الطول) وذلك للتأكد فيما إذا كان المريض يكسب أو يخسر من وزنه. ولقد بينت الدراسات على التوائم ودراسات أخرى أن BMI يمتلك مكون وراثي قوي في تحديد حجم الجسم. وإذا ما صنف الشخص على أنه بدين {فهذا تقدير ذاتي وإن استخدام} معياري {إعتماد على BMI، معلنةً عن طريق تجربة، هي المقاربة الحالية. وإن المعايير في العمود الثاني في الجدول 59-1 تذكر بسهولة وهؤلاء الذين في المعيار الثالث يستخدمون في دراسات وبائية كثيرة. وعلى أية حال فإن الحدود بين المعايير يجب أن تميز. وعلى سبيل المثال فإن الشخص ذو البنية العضلية الكبيرة يمكن أن يكون كاسباً للوزن بشكل معتدل وليس بديناً. وآخرون بقد صغير وكتلة عضلية خفيفة يمكن أن يكونوا بدينين دون أن يتطابقوا مع معيار البدانة.

ويتم خزن الدسم في الجسم كغليسيريدات ثلاثية في النسيج الشحمي والذي يتوضع تحت الجلد وفي الثديين والأرداف والفخذ والبطن. ويكون النسيج الشحمي داخلاً وسطياً ب 26%-42% من الوزن عند الأمريكيين الرجال والنساء ذوي العمر المتوسط (جدول 59-2). ويطرح التنظيم الثابت لحجم العضو الشحمي فكرة أ الإشارات الهرمونية أو العصبية الصادرة عن العضو الشحمي هذا تنتقل إلى الدماغ الذي ينظم بدوره طلب الطعام واستهلاكه (الشكل 59-1).

## البدانة

وضعت حكومة الولايات المتحدة الأمريكية الـ BMI بحيث يكون أكبر أو يساوي 27.3 للنساء و27.8 للرجال لتعريف مصطلح زيادة الوزن. وتتفق هذه القيم مع وجود زيادة 20% عن الوزن المثالي. ويعرف الكثير من المؤلفين البدانة على أنها زيادة في الـ BMI عن 30 لكلا الجنسين. واعتماداً على هذا المعيار فإن 50مليون أمريكي زائدوا الوزن و12 مليون بدانة مفرطة. وفي آخر 30 سنة من القرن العشرين ارتفعت نسبة الأمريكيين زائدوا الوزن من 31% إلى 35% وازدادت نسبة البدانة من 13% إلى 26% ويتأثر الأشخاص قبل المراهقة بنسب غير متكافئة. وإن 50% من النساء الأفريقيات الأمريكيات تقريباً زائدات الوزن. وإن تكاليف البدانة مذهلة وإن القيمة الحديثة الموضوعة سنوياً للتكاليف المباشرة في الولايات المتحدة هي 61 بليون $، وللتكاليف الغير مباشرة مثل فقد الخصوبة هي 56بليون $. وهنالك غالباً تكاليف غير مميزة اضافية للعناية بالمرضى البدينين وخاصة في المشافي والتمريض المنزلي.

### الامراضية

تتحدد البدانة إلى حد كبير وراثياً وهي تتأثر بقوة بتوافر الأغذية الشهية ونمط الحياة ذي الجلوس الطويل. وإن الطفل لأبوين بدينين لديه فرصة بنسبة 80% ليصبح بديناً بينما يكون خطر البدانة 15% فقط لدى نسل الأبوين ذوي الوزن الطبيعي. وأكثر من ذلك فإن العلاقة بين BMI الآباء والأبناء استنتجت من خلال طيف واسع من القيم. الأمر الذي يقترح وجود وراثة متعددة المورثات للبدانة اضافة إلى عدة آليات استقلابية مساهمة غير أن الآلية الدقيقة المسببة لا تزال مجهولة. بيد أن عوامل وراثية عديدة تم معرفتها. ويلعب نظام الغدد الصم الدور الرئيسي في وزن الجسم. كما أن هرمون اللبتين أساسي من خلال تأثيره على النسيج الشحمي وتحت المهاد.

وفي وقت ما من الحياة يتناول الشخص البدين أكثر مما يصرف من الوحدات الحرارية وفيما بعد لا يتم إنقاص الشهية للتعويض عن الازدياد في الطاقة المختزنة. ونموذجياً يبدأ هذا النمط في مراحل مبكرة من الحياة ويكون الولدان البدينون أكثر قابلية ليكونوا كباراً بدينين. وإن البدانة في الطفولة هي المحدد الأكبر لـ BMI مستقبلاً. ويؤدي فشل الخلايا الشحمية في إرسال الإشارات الملائمة أو فشل الدماغ في الاستجابة لتلك الإشارات بشكل صحيح إلى البدانة (جدول 59-3).

ولا تزال الآليات التي تحكم حجم الخلية الشحمية وعددها قيد الكشف. على الرغم من وضوح عدة حقائق. ويسمح أنزيم ليبوبروتين ليباز LPL، والمنتج من قبل الخلية الشحمية والمتراكم على بطانتها الشعرية. بالتقاط الحموض الدسمة من الدقائق الكيلوسية الجائلة في الدوران (المشتقة من الوجبة الدسمة) وكذلك من البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL. وقد تملك الخلايا الشحمية المدعمة بفاعلية LPL ميزة تنافسية في تمثل البروتينات الشحمية ثلاثية الغليسريد TG. وإن هذا الأنزيم شديد الفعالية في الشحم المساريقي وقد يساهم في السمنة المتوضعة في البطن عند الرجال وهو أقل فعالية في الشحم الأليوي. ويمكن للخلايا الشحمية أيضاً أن تلتقط الحموض الدسمة المرتبطة مع الألبومين.

ويخضع تحطيم TG الخلايا الشحمية وتحريرها للتنظيم بواسطة أنزيم ثان هو الليباز الحساس الهرمونات والذي يتثبط بواسطة الأنسولين ويستجيب للإشارات (مثلاً الكاتيكول أمينات الجائلة أو المشتقة عصبياً والبروستاغلادينات والغلوكاغون والموجهات القندية)



الجدول 59-1: تصنيف البدانة اعتماداً على BMI:

| التصنيف | BMI القياسي | BMI البحث |
|---|---|---|
| ناقص الوزن | < 20 | < 18.5 |
| طبيعي | 25-20 | 27.5-18.5 |
| زائد الوزن | 30-25 | 30-27.5 |
| بدين | 40-30 | > 30 |
| بدين جداً | > 40 | |

بزيادة الـ AMPc الداخل خلوي (الشكل 59-1) ويمكن أن تقاوم الخلايا الشحمية للأشخاص البدينين التحريض الحال للدسم للكاتيكول أمينات الجائلة أو العصبية. ويملك الشحم الأليوي لدى الرجال والنساء، على سبيل المثال، استجابة حالة للدسم نتيجة لتحريض المستقبلات المقوية للأدرينالين بيتا 1 أضعف من الشحم البطني لنفس التحريض. ويبدو أن الشحم البطني لدى الرجال يمتلك وظيفة للمستقبلات المقوية للأدرينالين بيتا 2 أكثر فعالية من النساء (مضادة لحل الدسم) ربما يقود إلى (بطن البيرة) الأكثر شيوعاً لدى الرجال من النساء.

يمكن للخلايا الشحمية أن تنمو لتصل إلى الوزن الأكبر وهو 1 ميكروغرام. ولذلك فإن تخزين الشحم الفائض يحتاج إلى زيادة عدد الخلايا الشحمية عبر تمايز طلائع الخلايا الشحمية (الشكل 59-1). وإن الإشارة التي تقوم بفرط التصنع هذا مجهولة وذات أهمية حيوية رئيسية في حال كان ازدياد الوارد من الوحدات الحرارية قادر على زيادة عدد الخلايا الشحمية. وتقترح بعض الأدلة أن مراحل معينة من التطور البشري تكون قابلة لفرط التصنع الشحمي أكثر. والحقيقة المعاكسة لذلك أن ازدياد عدد الخلايا الشحمية يسبب زيادة في تناول الطعام هي أيضاً ممكنة. وعندما تكون كتلة الشحم المخزن ناجمة عن ازدياد عدد الخلايا كما في البدانة الأليوية والفخذية فإن الشحم المخزن يكون شديد المقاومة لإزالته. كما هو واضح في الحالة المسماة التشحم العجزي الردفي وكذلك في الحالة المسماة cellulite والمناقشة في المجلات الدورية. وعلى النقيض فإن مخازن الشحم ذات فرط التصنع الخلوي كتلك التي في جدار البطن والأحشاء تكون أكثر فعالية استقلابياً وهذه تنفذ بسرعة بواسطة حمية فقيرة بالوحدات الحرارية وتسهم في الاضطرابات الاستقلابية التي سببت البدانة البطنية. وإن البدانة المتوسطة حيث BMI> 40 تبدو أكثر ترافقاً مع ازدياد حجم الخلية الشحمية. وأما البدانة الشديدة حيث BMI > 40 فهي أكثر ترافقاً مع ازدياد عدد الخلايا الشحمية.

لا تعتبر أن التأثيرات الناجمة عن مورثة واحدة مسؤولة عن معظم حالات البدانة الإنسانية ولكن المورثات الهامة حيوياً ومنتجاتها

**الشكل 59-1:** إمراضية البدانة: يحرض تناول الطعام الزائد إفراز الأنسولين الذي ينبه بدوره ليبوبروتين ليباز (LPL+) مما يسمح بقبط ثلاثية الغليسريد من قبل الخلية الشحمية ويثبط الأنسولين بشكل متزامن الليباز الحساس للهرمون (-HSL) وتحرر الحموض الدسمة الحرة من الخلية الشحمية (FFA) وإن الخلية الشحمية مفرطة التغذية تفرز اللبتين الذي يجول في الدوران ويرتبط مع مستقبلات في الوطاء مسبباً تحرر الببتيد الشبيهة بالغلوكاغون (GLP-1) مثبطاً الببتيد العصبي (NPY) Y وهو منبه قوي للشهية وتناول الطعام وإن تناول الطعام الناقص بالمقابل يخفض الأنسولين مسبباً كبت LPL (-LPL) وتفعيل HSL (-HSL) وتحرير FFA

ومنظماتها تكشف حالياً بسرعة. وإن اللبتين هو هرمون ينتج أولياً من الخلايا الشحمية ويصل إلى الدماغ ويكبح الببتيد العصبي Y وAGRP وهو يرتبط مع مستقبلات فيتامينية مركزية. كما ويحرض انتاج طليعة الخلايا الفيتامينية (انظر الفصل 64) ويحرر الـ OBR، مستقبل اللبتين. وإن تأثيرات زيادة اللبتين تقلل أخذ الطعام وتزيد طاقة الإنفاق. ويتحرض تصنيع اللبتين بفرط سكر الدم وفرط شحوم الدم وامتلاء كتلة الخلية الشحمية. كما أن اللبتين يكبت انتاج الأنسولين. ويتطور لدى البشر والفئران شره للطعام وبدانة شديدة في عوز اللبتين الخلقي. وبشكل مشابه يتطور لدى البشر والفئران الذين تحصل

**الجدول 59-2: تغير كتلة الجسم الشحمية وغير الشحمية مع العمر**

| العمر بالسنة | الرجال | | النساء | |
|---|---|---|---|---|
| | كتلة الجسم اللاشحمية | كتلة الجسم الشحمية | كتلة الجسم اللاشحمية | كتلة الجسم الشحمية |
| 25 | 81 | 19 | 68 | 32 |
| 45 | 74 | 26 | 58 | 42 |
| 65 | 65 | 35 | 51 | 49 |

**الجدول 59-3: الأسباب المحتملة للبدانة**

| |
|---|
| **العصبية** |
| انخفاض الفعالية الودية |
| ازدياد الفعالية نظير الودية |
| عوز مستقبلات اللبتين |
| ازدياد إفراز الببتيد العصبي Y والفعالية العصبية |
| عوز القشرين القتاميني |
| عوز مستقبلات القشرين القيتاميني |
| ازدياد فعالية الببتيد المتعلق ب Agouti |
| ازدياد فعالية الهرمونات العصبونات المكثفة للميلانين |
| ازدياد فعالية الهرمونات المفرزة للأوركسين |
| تناقص فعالية مستقبلات الماهوغاني |
| **الخلية الشحمية** |
| ازدياد التحريض والاستجابة لتمايز الخلايا قبل الشحمية |
| ازدياد فعالية LPL |
| أذية فعالية الليباز الحساس للهرمون |
| تناقص افراز الليتين |
| نقص وظيفة مستقبلات المقوية الأدرينالية بيتا 3 |
| **أسباب أخرى** |
| المقاومة للأنسولين أو فرط أنسولين الدم |

لديهم طفرات متماثلة الزيجوت في مورثة مستقبل اللبتين بدانة شديدة أيضاً، وبالاضافة إلى قصور في الأقناد ناجم عن عوز موجهات الأقناد. وعلى أية حال فإن مستويات اللبتين بين الأشخاص البدينين مرتفعة أكثر منها منخفضة. ولذلك فإن الأشكال الشائعة للبدانة البشرية تظهر في الحقيقة أنها مقاومة للببتين. وإن الدور الأولي للببتين في تناسق الجسم وذلك عندما تكون مستوياته منخفضة هو اطلاق اشارات الجوع وتحريض تناول الطعام.

وتتوضع الآليات المركزية التي تتحكم بالطعام بشكل أولي في الوطاء وإن الإشارة الصادرة من النوى البطنية الأنسية للوطاء تثبط الاطعام والشهية فيما تلك القادمة من النوى الوحشية تحفز على الإطعام. وإن عدد من الببتيدات العصبية الحديثة والمستقبلات كان قد كشف عن وجودها منذ عام 1990. وإن مستويات الفعالية والتأثيرات الكمية بين كل ذلك يمكنه أن يشرح الكثير من امراضية البدانة. وإن الببتيد العصبي Y والمنتج من النواة المقوسة هو محفز عصبي قوي للشهية وكذلك الأوريكسينات الموجودة في الوطاء الجانبي مثل الببتيد العصبي Y تزداد أيضاً في الجوع وتسبب فرط بلعمة والبدانة بعد تطبيقها داخل البطينات الدماغية. ويرتفع الـ AGRP بشدة عندما تنخفض مستويات اللبتين ويتفاعل مع مستقبل القشرين القيتاميني 4 ويعاكس تأثير الهرمون المحفز للخلية الميلانية a، وهذا الفعل. دون وجود ما يعاكسه ينقص الشهية ويزيد معدل الاستقلاب. وأخيراً، فإن الهرمون المكثف للقشرين القيتاميني والذي لا يتفاعل مع مستقبل القشرين القيتاميني وجد في نورونات الوطاء الجانبي ويتم التعبير عنه بشدة في حال عوز اللبتين والمخمصة وقد يبرز لمراكز أعلى متكاملاً مع تأثيرات نواقل عصبية أخرى. وهناك الآن عدة أهداف ممكنة للسيطرة الدوائية على التغذية وهذه يجب أن تقود إلى لأدوية جديدة تضبط الشهية والبدانة.

وإن نطأ معيناً من الأكل المترافق مع البدانة يعرف بمتلازمة الأكل الليلي. يمكن أن تكون أكثر شيوعاً التميزات العامة. ويكون لدى المرضى قمه صباحي وفرط إطعام مسائي. وغالباً رحلات قصيرة مترددة إلى المطبخ مترافقة مع صعوبة في النوم. ويترافق هذا السلوك مع زيادة طبيعية لدسم البلازما والميلاتونين ليلاً. وعلى الرغم من أن السبب والمؤثر غير واضح.

ومهما يكن من سبب للبدانة فيمكن التعامل معها حال حدوثها حيث يتم صيانة ازدياد حجم الخلية الشحمية وأعدادها وهذه الخلايا الشحمية عندما تحرم من الحريرات تقاسم الدماغ وبذلك تحرض الشهية. وأكثر من ذلك يترافق الحد من الحريرات للحصول على نقصان في الوزن مع تناقص صرف الطاقة عند البدينين إلى مستويات منخفضة بشدة عما يتواجد بشكل طبيعي عند الأشخاص النحيلين.

## التشريح

تختلف توضعات الشحوم الناحية في الجسم كما هو ملاحظ سابقاً بشكل كبير في صفاتها الاستقلابية وكذلك في علاقتها مع العواقب الصحية السيئة للبدانة و يترافق شكل البدانة التي تحدث بشكل متميز لدى الرجال. البدانة الأندروجينية أو البدانة البطنية. بشكل كبير مع مضاعفات استقلابية مثل فرط التوتر الشرياني ومقاومة الأنسولين وفرط حمض البول واضطراب البروتينات الشحمية في الدم (المتلازمة x). (انظر الفصل 68) ولقد تم ربط طفرة المستقبل الأدرينالي بتا 3 والتي يعبر عنها بشك لسائد في توضعات شحمية حشويةمع ازدياد المحيط الدائري بين الخصر والورك وتحمل الغلوكوز والضغط الدموي المرتفع. ويمكن أن تكون الحادثة الآلية حساسية مفرزة للشحم الحشوي للحل الشحمي المتواسط بالكاتيكول أمينات. بينما يقود ازدياد تحرر الحموض الدسمة الحرة إلى انتاج VLDL في الكبد وذلك لزيادة الـ TG للعضلات الهيكلية الأمر الذي يمكنه أن يحفز مقاومة الأنسولين.

ويبدو أن البدانة النسائية أو الأنثوية النموذجية مع توضع الشحوم في الوركين والمناطق الأليوية والفخذية قليلة الأهمية استقلابياً. ولقد استعملت نسبة محيط الخصر إلى الورك للتميز بين هذين الشكلين من البدانة فإذا كانت هذه النسبة أكبر من 1 عند الرجال وأكبر من 0.6 عند النساء فهذا يشير إلى وجود البدانة الذكرية غير المرغوبة لذلك من الأصح أن تبدو كشكل الاجاصة من أن تكون كشكل التفاحة.

## العواقب الطبية

### البدانة الشديدة سريرياً

يقال عن زيادة الوزن بمقدار 45كغ أو 100 ليبرة، أو حوالي 60%، بأنها شديدة. وهذا يتوافق مع وزن 240 ليبرة أو 109 كغ لامرأة طولها 63 انش أو 157 سم ووزن 260 ليبرة أو 118 كغ لرجل طوله 68 انش أو 173 سم. وتكون الخطورة عظمى إذا وجدت مشاكل قلبية تنفسية

**الجدول 59-4: الاختلاطات الطبية للبدانة الشديدة**

**الموت المفاجئ**

**توقف النفس الانسدادي أثناء النوم**

**متلازمة بيك ويك: وهي نقص تهوية أثناء النهار ونعاس ووسن وفرط الكريات الحمر والقلب الرئوي**

**المتلازمة الكلوية أو تخثر في الوريد الكلوي**

**فعاليات يومية محدودة قليلة الحركية**

**التهاب مفاصل تنكسي**

(جدول 59-4). حيث يشيع حدوث نقص التهوية المزمن ويقود إلى فرط كربمية وفرط توتر رئوي وقصور قلب أيمن. ويحدث أيضاً سوء وظيفة البطين الأيسر بسبب فرط التوتر الشرياني وفرط الحجم. وقد يؤدي نقص الأكسجة الشديد النوبي وبوجود البدانة الشديدة إلى اضطرابات نظم وموت مفاجئ بمعدل 10 أضعاف الطبيعي. ولكن الأكثر سوءاً، على أية حال، هي النتائج النفسية الاجتماعية لهذا الاضطراب. فينقص لدى المريض الاعتداد بالنفس وشكل الجسم ويعاني يومياً من العجز الذي يحد من عمله ونشاطاته الترفيهية ومن الإهانة اليومية لأن حجمه كبير بما لا يتناسب مع الموازين التقليدية والأثاث والحافلات والملابس.

### البدانة المعتدلة

إن هنالك تباين واسع في مظهر الجسم الخارجي يتراوح بين BMI = 19-27 وضمن هذا المجال الواسع هناك توافق خفيف بين الـ BMI والصحة وتكون النتيجة معاكسة عند الـ BMI = 27. وحتى الدرجات الخفيفة من كسب الوزن لدى اليفعان تترافق مع ازدياد معدل الوفيات الكلي ومعدلات وفيات الأمراض القلبية. وإن هذا التأثير يكون واضحاً عند BMIs في الرجال أكثر من النساء (جدول 59-5) وإن عوامل الخطر المترافقة مع زيادة BMI تكون موجودة بشكل أكثر عند المرضى المسنين وكون الرجال والنساء بعمر 60 سنة مع زيادة معتدلة في الوزن مترافقة مع زيادة لأكثر من 20% في معدل الوفاة خلال 12 سنة وإن أكثر من نصف حالات الوفاة هذه تحصل بسبب أمراض قلبية وعائية. ويتعلق ارتفاع الضغط والداء السكري بشكل واضح بالبدانة. فارتفاع التوتر الشرياني يكون أكثر حدوثاً عند البدينين منه عند الطبيعيين وربما يكون ذلك بسبب فرط الفعالية الودية أو فرط الأنسولين في الدم ولكن لم تتأكد أي من الآليتين بعد. ويمكن لزيادة الوزن أن تظهر الداء السكري نمط 2 وتفاقمه وهذا يعد أهم اختلاط طبي للبدانة المعتدلة ويبدو أن سبب ذلك هو المقاومة للأنسولين. ولكن يوجد العديد من البدينين لم يحدث لديهم ارتفاع سكر إطلاقاً. وتترافق البدانة كثيراً مع ارتفاع مستويات الـ TG وانخفاض مستويات الـ HDL خاصة عند وجود عدم تحمل خفيف للغلوكوز أيضاً. وأخيراً، تزيد البدانة بشكل واضح خطورة التحصي الصفراوي وسرطانة بطانة الرحم وأورام الدماغ الزائفة.

## المعالجة

### البدانة المعتدلة

ينفق الأمريكيون سنوياً بلايين الدولارات على برامج خفض الوزن ومنتجات الحمية. وفي أي وقت فإن أكثر من ثلث السكان يتبعون حمية. وتبقى الحمية فقيرة الحريرات الطريقة الأكثر انتشاراً لعلاج البدانة. ولقد لاقت طريقة حساب الحريرات وإنقاص كل شيء يؤكل استحساناً بديهياً ولكن نتائجها غير مرضية تماماً. وتعتبر تقنيات تعديل السلوك التي ترتكز على ضبط المحرضات وعلى نظام تناول الطعام والدعم الجماعي والزوجي وتعزيز الإجراءات والتمرين الأكثر فعالية على ما يبدو. وهذا البرنامج المتدرج يساعد على فقدان 6 كغ تقريباً بعد عام من المتابعة. ومع ذلك يعود على الأقل 90% من الملتزمين بهذه البرامج إلى أوزانهم الأولى خلال 5 سنوات. ومن الطرق الشائعة ولكن الأقل نجاحاً هي خطط الأكل التي لا حصر لها والمعتمدة على عدم توازن

**الجدول 59-5: BMI المترافق مع ازدياد 50% من معدل الوفيات الكلي والناجم عن أسباب قلبية وعائية خلال 12 سنة في النساء والرجال**

| العمر | التعداد الكلي للسكان | | BMI مع ازدياد 50% من نسبة الوفيات | |
|---|---|---|---|---|
| | المعدل المطلق للوفيات | BMI الوسطي للسكان | نسبة الوفيات الكلية | نسبة الوفيات القلبية الوعائية |
| الرجال | | | | |
| 30-40 | 3 | 25.6 | 27.2 | 26.3 |
| 55-64 | 17 | 25.6 | 29.1 | 27.5 |
| 65-74 | 40 | 25.1 | 42.1 | 33.2 |
| النساء | | | | |
| 30-44 | 2 | 23.8 | 32.1 | 26.5 |
| 55-64 | 10 | 25.2 | 32.0 | 30.3 |
| 65-74 | 27 | 25.0 | 40.8 | 38.7 |

المعلومات في هذا الجدول هي لأشخاص لم يدخنوا قط

حمية غير واضحة (مثلا الرز فقط أو الليمون الهندي) ويكون هذا النمط ذو فائدة عابرة لأن الحمية الفقيرة بالدسم أو بماءات الفحم تصبح مملة وغير شهية بسرعة. وإن الحميات ذات الكربوهيدرات المنخفضة بشدة تكون مولدة للكيتون ومثبطة للشهية. وإن الحميات ذات الحريرات المنخفضة جداً وتعتمد على سحب معظم الأطعمة التقليدية وتضم شراء واستهلاك الوجبات غالية الثمن. ولا يجوز اتباع حمية ذات 800حريرة أو أقل دون مراقبة طبية. ولقد حدثت أكثر من 50 حالة وفاة البعض من تسرع قلب بطيني موثق ورجفان يحدث بالوجبات منخفضة الحريرات جداً المبكرة (البروتين السائل). لم ينجح أي برنامج يحتوي على تحديد الحريرات فقط لأكثر من 12-18 شهر على الرغم من النجاح التجاري الكبير للكتب وأنظمة الحمية.

وتسبب الأدوية المقمهة الإدمان وهي غير آمنة عادة وتأثيرها هامشي. ولقد امتعض مسؤولوا الصحة والعامة بشكل كبير بمعرفة أن مشاركة الخليط فنفلورامين وفنتيرمين والذي تم تسويقه في تسعينات القرن الماضي كانت سبباً للداء القلبي الصمامي. ويجب تجنب الأمفيتامينات عند المرضى بقصة إدمان المخدرات. وتستعمل المقمهات لفترة قصيرة عند الالتزام ببرنامج يعتمد على الاستشارة الغذائية وتعديل السلوك والمراقبة الطبية الدقيقة.

وعندما يتم تحديد الفيزيولوجية المرضية للبدانة بشكل أفضل ستظهر إجراءات أكثر نوعية وفعالية.

## البدانة الشديدة سريرياً

يجب أولاً تجريب الحريرات بشكل صارم 200-800 كيلو كالوري يوم مع أو بدون الأدوية المقمهة. ونسبة فشل هذه الطريقة 90%. وقد يكون الذين يفوق وزنهم 100 ليبرة أي 45 كغ والذين فشلت عندهم المعالجة الطبية مؤهلين للجراحة لإنقاص حجم المعدة. ويتألف رأب المعدة ذو الحزم العمودية من بناء جراب صغير ذو مخرج محصور مرتفعاً على طول الانحناء الصغير للمعدة وتتضمن عملية المجازة المعدية بناء جراب صغير أيضاً لكنه يفتح عبر عروة على الصائم بدلاً من أسفل المعدة. ويفقد المرضى بشكل عام 40%-50 من زيادة الوزن خلال عام من الجراحة وتم التخلي عن إجراءات المجازات المعوية للمرضى البدينين بسبب اختلاطاتها طويلة الأمد غي المقبولة.

# القهم العصبي والنهم العصبي

هما اضطرابان نفسيان يتميزان بتشوش صورة الجسم وشذوذ أنماط تناول الطعام. ولا يوجد مظهر مرضي مميز لكل منهما حيث يشترك الاضطرابان ببعض المظاهر الشائعة والتي قد تتداخل مع بعضها (جدول 59-6). وأن النهم العصبي لا يترافق مع الدنف. الذي يشكل

**الجدول 59-6: المعايير التشخيصية للنهم والقهم العصبيين**

**القهم العصبي**

أ - رفض الحفاظ على وزن الجسم بمعل طبيعي أو فوق الطبيعي نسبة للعمر والطول (مثلاً: خفض الوزن إلى أقل من 85% من المتوقع أو عدم زيادة الوزن إلى المتوقع خلال فترة النمو مما يؤدي إلى انخفاض الوزن إلى أقل من 85% من المتوقع.

ب - خوف شديد من زيادة الوزن أو البدانة حتى ولو أن الوزن تحت الطبيعي.

ج - اضطراب طريقة وزن الجسم أو الشكل أو تأثير وزن الجسم أو الشكل على التقييم الذاتي غير المتزن أو إنكار خطورة انخفاض الوزن الحالي.

د - الإناث بعد سن اليأس وانقطاع الطمث: أي غياب ثلاث دورات طمثية متتالية على الأقل تعتبر المرأة مصابة بانقطاع الطمث إذا عادت الدورة الطمثية فقط بعد إعطاء الهرمونات مثل الأستروجين.

**النهم العصبي**

أ - هجمات متكررة من تناول الطعام بشراهة وتتميز الهجمة بكل ما يلي:.

1 - تناول الطعام بفترات متفرقة (مدة ساعتين خلال أي وقت) وبكمية أكبر مما يأكله معظم الناس خلال نفس الفترة وتحت نفس الظروف.

2 - الإحساس بفقدان السيطرة على تناول الطعام خلال الهجمة (أي شعور الشخص بأنه لا يستطيع إيقاف تناول الطعام أو التحكم بماذا أو كيف يأكل).

ب - سلوك معاوض غير مناسب متكرر لمنع زيادة الوزن مثل تحريض الإقياء الذاتي وسوء استعمال الملينات أو المدرات أو الحقن وأدوية أخرى والصيام والتمرين المجهد.

ج - حدوث تناول الطعام بسعادة والسلوك المعوض بمعدل مرتين أسبوعياً لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.

د - التقييم الذاتي متأثر بشكل ووزن الجسم.

هـ - لا يحدث هذا الاضطراب بشكل شديد خلال هجمات القهم العصبي.

المظهر الأكثر بروزاً في القهم العصبي. وإن العلاج الأساسي لهذين الاضطرابين هو علاج نفسي رغم حدوث اختلاطات هامة بسببهما.

## القهم العصبي

### الانتشار

ينتشر القهم العصبي بين النساء الأمريكيات بمعدل 0.5%. ومعدل انتشاره بين حالات انقطاع الطمث 5%-15 ويصيب هذا الاضطراب الإناث أكثر من الذكور بمعدل 10 أضعاف. وبدايته النموذجية تكون خلال المراهقة لكنه قد يحدث بعد سن اليأس. وكقاعدة، إن القهم العصبي اضطراب اجتماعي ولا يكون الجوع شائعاً فيه. وكونك نحيلاً هي إحدى حسناته. ولذلك فإن الناس المنهمكين في نشاطات كالرقص والأزياء والرياضة هم ذوو خطورة عالية.

### الآلية الامراضية والمظاهر السريرية

في الولايات المتحدة غالباً ما يهتم بشكل الجسم عند الأطفال قبل البلوغ. ويستطيع بعض الأشخاص تذكر حالات أو أحداث حرضت انشغال عقولهم بتخفيف الوزن حيث تحرج زيادة الوزن الطبيعية بعد البلوغ معظم الإناث. وفي البداية يتم تحديد الوارد الطعامي إرادياً وربما لا يحدث في طعام الحفلات أو الإقياء المحرض ذاتياً أو سوء استخدام المسهلات والمدرات أو اجراء التمارين المجهدة بشكل قسري. ويرى هؤلاء المرضى أبعاد أجسامهم زائدة لكن الناس حولهم طبيعيين. ويكون لدى المرضى المعالجين من القهم مستويات عالية من السيروتونين في السائل الدماغي الشوكي الذي ينقص تجريبياً الرغبة في الطعام ولكن لم يتضح فيما إذا كان ذلك سبب أم نتيجة للقهم العصبي.

وفي الحالات الوصفية لا يكون تشخيص القهم العصبي صعباً. أما في الحالات اللاوصفية التي تحدث عند الرجال والنساء المسنات مثلاً فيجب إجراء تقييم دقيق بحثاً عن الخباثات والـ AIDS وسوء الامتصاص وفرط نشاط الدرق. ويبدأ انخفاض الوزن خلال عدة سنوات من بدء الطمث وقد يحدث حتى بعد الـ 40 سنة. وانقطاع الطمث والمعرف بغياب ثلاث دورات متتالية هو القانون لانخفاض الوزن وموجهات الأقناد. وهذا العامل الأخير يمكن أن يكون بدوره أيضاً ثانوي لمستوى اللبتين المنخفض. ويعاني الرجال من نقص الشهوة الجنسية والعنانة ويمكن أن يحدث إعاقة في النمو وكسور مرضية عندما يبدأ المرض في المراهقة الباكرة.

ويظهر الفحص السريري قلة الدسم تحت الجلد وهزال الوجه وضمور الأثداء والأرداف وفرط نمو الشعر الزغبي على العنق والأطراف ويكون الـ BMI عند الإناث البالغات أقل من 18.5. ويمكن أن تكون الأطراف باردة ومزرقة ومتوذمة بشكل خفيف. وغالباً ما يكون الجلد أصفراً بسبب فرط كاروتين الدم. ويتباطأ القلب وتنخفض الحرارة بسبب انخفاض T3، ويمكن لنقص الحجم والسكري التفه أن يسبب خفض الضغط ويمكن أن يكون الجانب النفسي المفتاح لوضع التشخيص الصحيح. ويخاف المرضى من كسب الوزن على الرغم من نحفهم.

ولا تعتبر الموجودات المخبرية مشخصة لكن تنخفض عادة موجهات القند وهرمونات الأمعاء ويحدث فرط نشاط قشر الكظر وانخفاض T3 وارتفاع T3 العكوس كما هو الحال عند المريض سوي الدرق (انظر الفصل 65). وقد نشاهد نقصاً شاملاً في عناصر الدم ونادراً زيادة الأخماج. وقد ينخفض السكر ويحدث السبات أحياناً ومن غير الشائع انخفاض الألبومين وارتفاع الكولسترول. ونادراً ما ينخفض البوتاسيوم ما لم يكن هنالك اسهال. وتظهر صورة البطن الشعاعية توسع المعدة وضخامة العفج ويظهر الايكو اضطرابات في حركة الصمام التاجي وانخفاض كتلة البطين الأيسر.

### المعالجة والإنذار

يجب تقييم كل المرضى من قبل طبيب نفسي أو أخصائي نفسي خبير في معالجة القهم العصبي يعالج المرضى ذوو وزن على الأقل 65% من الوزن المثالي بنجاح خارج المشفى. أما أولئك الذين أوزانهم أقل من 65% فيعالجون داخل المشفى في وحدة العناية النفسية والغذائية وإذا لم يستطع أو يرغب المريض تناول 500كيلو كلوري فوق الحاجة اليومية فيجب اللجوء إلى التغذية الخلالية الوريدية المحيطية (انظر الفصل 60) أو أنبوب التغذية.

تتراجع المشاكل الوطائية والصماوية عادة عندما يستعيد الجسم 85% من وزنه الطبيعي ويستمر انقطاع الطمث فترة أطول لكنه يعود عادة دون أي تداخل خاص.

ويكون معدل الوفيات في القهم العصبي حوالي 6% كل عقد. ويستعيد 50% – 60% من المرضى على الأقل أوزانهم الطبيعية وعادات تناول الطعام والطموث. وفي 20 % من الحالات تبقى الحالة مزمنة رغم العلاج. ويسوء الإنذار إذا وجدت مظاهر نهمية أو استمر المرض لفترة طويلة.

## النهم العصبي

### الانتشار

لقد وجد في دراسة كندية كبيرة أن انتشار النهم 11% في النساء و0.1% في الرجال. وفي دراسة أقل شمولية تبين أن 20% من طلاب الكليات يظهرون أعراض نهمية ويزداد حدوث الاكتئاب وسوء استعمال المواد خاصة الكحولية بمعدل 6 أضعاف المتوقع في عائلات المرضى النهمين. وتعتبر زيادة الوزن وترسب الشحوم محرضة للنهم تماماً كما هو الحال في القهم العصبي وإن العلامة الأساسية للنهم هي التناول المفرط للطعام. وإن الشره يجعل المريض محرجاً ومذنباً وتركيزه منصباً على إنقاص وزنه لمستوى متدن. ويتم الحصول على ذلك من خلال الصيام الطويل وتحريض الإقياء الذاتي وتناول المقمهات دون استشارة الطبيب واستعمال مواد مثل المدرات والملينات. وعلى نقيض مرضى القهم العصبي يشعر مرضى النهم عادة بعدم السيطرة على النفس ويرحبون بالمساعدة.

ويمكن لمرضى النهم أن يكونا طبيعيي أو زائدي الـ BMI وقد تكون الموجودات الفيزيائية غير واضحة أو غائبة.

ويمكن أن تنتج الأثفان والخدوش على ظهر اليد عن التسحج بالأسنان خلال التهوع. ويتضخم الشدقان بسبب ضخامة الغدة النكفية والغدد اللعابية الأخرى في 50% من المرضى. ويرتفع الأميلاز اللعابي في المصل. وتتآكل سطوح الأسنان الإطباقية اللسانية والحنكية والخلفية بسبب انحلال وارتشاف كالسيوم ميناء الأسنان الناتجين عن الحموض.

وقد يؤدي تناول الطعام بشراهة والإقياء المتكررين إلى انثقاب أو نزف المعدة أو المري وتشكل ريح منصفية أو نفاخ تحت الجلد. ويؤدي الاستعمال المفرط لعرق الذهب من أجل تحريض الإقياء إلى ضعف عضلي اعتلالي. وتظهر شذوذات في تحريض القلب الكهربائي بسبب سمية الامتين المستعمل. وقد يؤدي ضياع السوائل المعدية إلى قلاء استقلابي مع ارتفاع ثاني أكسيد الكربون وانخفاض الكلور الدموي. وقد يؤدي سوء استعمال المدرات إلى نقص البوتاسيوم والصوديوم كما أن اضطرابات الطمث شائعة ولكن نادراً ما يحدث انقطاع طمث.

## المعالجة والإنذار

لا يحتاج المرضى النهمين عادة إلى قبول في المشفى من مشاكلهم الفيزيائية أو النفسية. ويمكن أني كون التدبير والعلاج النفسي خارج المشفى مفيداً. ويجب فحص المعالجة المرضية السلوكية للطريقة التي يفكر بها المريض وتغييرها أولاً قبل تدبير القلق أو المعالجة بمضادات الاكتئاب. ويمكن أن يكون وصف دواء الديسبرامين المتبوع بدواء فلوكسيتين في حال الضرورة مفيداً أيضاً. وينكس ثلث المرضى على الأقل خلال سنتين من المتابعة، ومعظمهم خلال الستة أشهر الأولى ويحتاجون إلى معالجة إضافية. ويترافق النهم العصبي بزيادة خفيفة لمعدل الوفيات ويتطور عند بعض المرضى قهم عصبي. وعلى أية حال، حتى المرضى النهمين المعاجين بنجاح يبقوا تحت خطورة عالية للاعتياد على الكحول والأدوية الأخرى.

### آفاق مستقبلية

- تطوير الفهم للأسس البيو كيميائية والجزيئية للاضطرابات الموروثة للنسيج الضام ودور الاختبارات المخبرية في التشخيص والإنذار.
- فهم أفضل للفعالية طويلة الأمد لجراحة جذر الأبهر المحافظة على الصمام في متلازمة مارفان والحالات الأخرى التي تسبب أم دم الأبهر الصاعد.
- علاج أفضل لأمراض العظم الاستقلابية في سوء تشكل العظم.

X الفصل 60

# مبادئ دعم التغذية لدى المرضى البالغين

## تقييم التغذية

يستحق كل مريض تقييماً موضوعياً للحالة الغذائية. ويختلف عمق التقييم ولكن ينبغي على فريق الرعاية الصحية أن يشتمل ذلك روتينياً. ويكون لدى مرضى سوء التغذية الشديدة وارداً فقيراً أو إهمالاً لمرض موجود أو سبباً لدخول المشفى. ويتم تطبيق تقييم التغذية كجزء من الرعاية الأولية والتي تقدم للمرضى الذين يحتاجون دعماً غذائياً خاصاً أو عاماً. وتكون المعالجة غالباً أقل عنفاً مما يكون محتملاً عند وجود مرضاً حاداً أو شدات أخرى. وعلاوة على ذلك يمكن ألا يغطي التقييم اضطرابات غافلة عن المرضى أو الأطباء أو كليهما كآفة بطنية أو إدمان الكحول.

لا يوجد قياساً واحداً، على سبيل الفردية، يكون كافياً لتعريف الكفاية الغذائية. وإن بالغاً بوزن 70 كيلو غراماً يتطلب بناء جسمه مخزوناً من الدسم بمقدار 15 كغ ومن البروتين 6كغ في العضلات ومن الغليكوجين 0.4 كغ لتأمين الطاقة عندما لا يكفي الدخل الغذائي متطلبات الاستقلاب. وإن نضوب مخازن الطاقة هذه هو إحدى قياسات سوء التغذية ويدل على ذلك انخفاض في الBMI والدهن تحت الجلد والكتلة العضلية وضمور صدغي. ويمكن لعوز الفيتامينات والمعادن، عموماً أو خصوصاً، أن يقترح مع الموجودات الفيزيائية أو وجود لأمراض معينة أو قصة لحمية. ويمكن لعدد من القياسات أن يستخدم لتقييم كفاية التغذية (جدول 60-1) وإن المتوسط السريري لا يملك الخبرة أو الوقت لتطبيق بعضها كقياس أجزاء جسم الانسان للمقارنة المعيارية والمقياس الحراري والممانعة البيوكهربائية. وهنالك قياسين شائعين نافعين هما ألبومين المصل وتعداد اللمفاويات الكلي، وهما ليسا خاصين كفاية ولا حساسين. ولا يستبعد المستوى الطبيعي لألبومين المصل العوز الغذائي. ويمكن ألا يتعلق مستواه المنخفض بعدم كفاية التغذية. كما ولنقص اللمفاويات أسباب متعددة خاصة استجابة الACTH والقشرانيات السكرية للشدة النفسية الحادة.

## متطلبات التغذية

### الماء

يحتاج البالغ يومياً حوالي 30 مل ماء/الكغ من وزن الجسم أو تقريباً 1مل/كيلو كالوري من الطاقة. وعند المرضى المسنين والغير قادرين على التعبير عن عطشهم يتطلبون الانتباه إلى توازن السوائل عندهم. ويكون نتاج البول عند المرضى المصابين بالحبن أو الوذمة أو قصور القلب أو مرض كلوي داخلي المنشأ منخفضاً ويحتاجون لكمية قليلة من الماء. أم في حالات النواسيرأو وجود مفجر معدي معوي أو خلل في حفظ الكلية للماء فيجب إعطاء كميات كبيرة من الماء والشوارد.

### الحريرات والبروتين

يعطي البروتين وماءات الفحم حوالي 4 كيلو كالوري/غرام والدسم 9 كيلو كالوري/غرام. وفي الوجبة الأمريكية النموذجية يكون 16٪ من الحريرات بروتيناً و37% دسم و47% ماءات فحم. ويجب تزويد البالغين الأصحاء بحوالي 30 كيلو كالوري/كغ من الوزن المثالي في اليوم. ويجب أن يشكل البروتين على الأقل 4 كيلو كالوري/كغ أو1غ/كغ اليوم. أما في حالات الشدة مثل الرضوض الكبيرة أو الحروق أو اصابات الأمعاء الالتهابية أو الأخماج فيجب زيادة الربوتين إلى 1.5غ كغ/اليوم لتجنب تدرك بروتين العضلات. والكثير من الحموض الأمينية تدعى) الأساسية (لأنها لا يمكن تصنيعها ويجب أن تتواجد أو تزاد إلى التغذية الاضافية. وبشكل مشابه، هنالك سلسلتان طويلتان من الحموض الدسمة الأساسية.

### الفيتامينات والمعادن

إن الشوارد المعدنية والفيتامينات لازمة للكثير من التفاعلات الاستقلابية وغالباً كتمائم أنزيمية. وعلى الرغم من أن هذه التمائم لا تستهلك في التفاعلات فإنها تفقد من الجسم ويجب أن تبدل.

## سوء التغذية

اعتماداً على قياسات وأسئلة بسيطة يمكن للطبيب أن يطور مؤشراً عالياً من الشك أن المريض يعاني من سوء التغذية. وعلى سبيل المثال، فإن المريض الذي فقد 10% أو أكثر من وزنه الطبيعي في الأشهر الأخيرة القريبة من دون المحاولة أو الذين يقيسون أقل من 90% من الوزن المثالي أو الذين يملكون BMI أقل من 18.5 يجب أن يقيموا بحذر. وأي شخص يقيس أقل من 85% من المثالي يجب أن يعتبر أنه يعاني من سوء التغذية، حتى ولو كان فقد الوزن متعمداً. وإن بعض رياضيي التحمل الأصحاء، ذوي البنية الدهنية القليلة والبناء العضلي، يؤهلون لاستخدام هذا التعريف. وعلى أية حال، إذا ما عانوا من رض أو داء حاد فإنهم يصنفون على أنهم يملكون مدخراً استقلابياً.

إن أسباب سوء التغذية عديدة (الجدول 60-2). ويمكن أن يكون هنالك نقاط عديدة تتعلق بمريض وحيد. وعلى سبيل المثال، فإن شخصاً بالغاً ذو طاقة عالية ثانوية لسرطان يمكن أن يكون عنده قهماً

**الجدول 60-1 : عناصر الدعم الغذائي**

| |
|---|
| **القصة** |
| انخفاض الوارد الفموي |
| الكحولية وعناصر أخرى لـ(الحريرات المنخفضة) |
| أعراض لداء معدي معوي |
| فقد 10٪ من الوزن أو أكثر عن غير قصد |
| مرض شديد حديث |
| مرض مزمن خباثة خاصة والداء الرئوي الانسدادي المزمن والإيدز |
| **الفحص الفيزيائي** |
| وزن أقل من 10٪ من المثالي |
| دهن متفرق تحت الجلد |
| فقد الكتلة العضلية |
| التهاب الجلد |
| علامات عصبية (مثل: اعتلال دماغي لفيرنكة وعلامات العمود الخلفي) |
| **الموجودات المخبرية** |
| انخفاض ألبومين المصل والبروتينات الأخرى |
| انخفاض اللمفاويات |
| الإجراءات |
| منسب ارتفاع الكرياتينين |
| مقياس الحريرات |
| الممانعة البيوكهربائية |
| قياس توازن النتروجين |

بسبب المعالجة أو الاكتئاب ولا يمتلك دعماً اجتماعياً كافياً لتزود التغذية. ويجب أن تقدم حلول سوء التغذية للسببيات المختلفة.

## الدعم الغذائي

يجب اعتبار نقاط عديدة عند تزويد الدعم الغذائي المناسب. أولاً، إن اختيار المريض هاماً لأن بعض المرضى يستفيدون أكثر من الآخرين. وأكثر من ذلك، يمكن للدعم الغذائي أن يكون مكلفاً ومترافقاً مع تعقيدات خاصة إذا وصف حقناً. ثانياً، يجب الانتباه إلى وقت الدعم. وإنه لمن الأفضل أن نبدأ معالجة سوء التغذية عند المرضى في سياق الشدة، كالجراحة الكبيرة، من أن ننتظر لما بعد العمل الجراحي. ثالثاً، يجب أن يميز تركيب الدعم بانتباه خاص للعوز المحدد الذي يمكن أن يتمثل عند المريض. رابعاً، وإن المدة المحتملة للعلاج يجب أن تحدد من البداية.

وإن أنماط المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من الدعم الغذائي مصنفين في الجدول 60-3. والمرضى الذين يبقون تغذية كافية مدة 7 أيام أو أكثر يجب دعمهم بدأ من وقت دخولهم المشفى. وأخيراً، فإن

**الجدول 60-2 : الأسباب العامة لسوء التغذية**

| |
|---|
| **انخفاض الوارد الفموي** |
| القهم بسبب داء مزمن أو حاد، المعالجة الكيميائية الاكتئاب |
| القهم العصبي، النهم العصبي |
| التقيد بالحميات (اختيار شخصي، تحتوي نموذجياً على أغذية خاصة) |
| الحرمان الاجتماعي والاقتصادي |
| ألم شاذ ناتج عن الطعام (خناق شاذ) |
| **انخفاض الامتصاص** |
| عبور معدي معوي شاذ |
| سوء هضم (التهاب البنكرياس، متلازمة المعي القصير) |
| سوء امتصاص (الداء الزلاقي، داء كرون، التليف الكيسي) |
| **زيادة المتطلبات الحرورية** |
| داء مزمن (خباثة، COPD، إيدز، فرط نشاط الدرق) |
| الرضوض والحروق |
| داء حاد (خمج) |
| جراحة كبيرة |
| **سوء الاستقلاب** |
| مرض كبدي حاد أو مزمن |

المرضى الذين لديهم مرضاً خاصاً لديهم معافاة سريعة وإقامة قصيرة في المشفى إذا ما استوفت المتطلبات الغذائية.

## طرق الدعم الغذائي

يجب أن يعطى الدعم بالطريق المعوي ما لم يوجد مضادات استطباب (الشكل 60-1). معظم المرضى يتحملون التغذية المعوية. ومما يمنع




**الشكل 60-1 :** مخطط يوضح طريقة انتقاء الدعم الغذائي.

PN = تغذية وريدية. GI = السبيل المعدي المعوي

الجدول 60-3: استطبابات الدعم الغذائي المعوي (ENS) والدعم الغذائي الخلالي (PNS) لدى البالغين

| مدعومة بقوة بنتائج الدراسات | مدعومة بشكل متوسط بدراسات الأبحاث | منصوح بها من قبل نقاش الخبراء |
|---|---|---|
| القصور التنفسي الحاد مع دعم بالتهوية الميكانيكية (ENS أو PNS) | داء كبدي كحولي حاد (ENS أو PNS) | مرضى السرطان سيئي التغذية بشدة والمصابين بالتهاب أمعاء كيميائي أو شعاعي محدد المدة (ENS أو PNS قصور كلوي مزمن) ENS أو PNS |
| الاشتداد الحاد لداء كرون (PNS) | قصور كلوي حاد (PNS أو ENS) | قصور كلوي مزمن (ENS أو PNS) |
| متلازمة الأمعاء القصيرة (ENS أو PNS | دعم مرضى الإيدز (ENS أو PNS) | التهاب المعثكلة الحاد والمديد < 7 أيام (ENS) |
| سوء التغذية الشديد قبل الجراحة (ENS أو PNS) | COPD شديد ولكنه ثابت والتليف الكيسي (ENS) | مرضى العناية المشددة وحالات المرض الخطير < 7 أيام (ENS أو PNS) |
| | داء كرون المزمن (ENS) التهاب الكولون القرحي الحاد (ENS أو PNS) | خلل عصبي بالتغذية الفموية (ENS) قهم عصبي مع انخفاض وزن 30٪ أو وزن حالي أقل أو يساوي 65٪ من المثالي (ENS أو PNS) |
| | الرضوض الكليلة ورضوض الرأس (ENS) | لدى أي مريض عند توقع وجود نقص تغذية شديد أكثر من 7 أيام (ENS أو PNS) |
| | النواسير الجلدية المعوية (PNS) | |

استعمال الأمعاء للتغذية: المخمصة المعوية وضمور الأمعاء وزيادة النفوذية غير المرغوبة للجراثيم. ويسمح الامتصاص عبر الأمعاء الدقيقة لمعظم الغذيات أن تصل إلى الدوران المعوي الكبدي وبالتالي تنخفض تموجات سكر وشحم الدم ويقوم الكبد باستخلاص الغذيات خلال المرور الأول وتتحرض الاستجابات الصماوية تجاه التغذية. وبالمقابل فإن التغذية الوريدية المركزية عبر الوريد تحت الترقوة أو الوداجي الباطن تختلط بمضاعفات آلية بسبب ادخال القثطرة عند 4-6% وتتضمن هذه المضاعفات الريح الصدرية والنزف الصدري وأذية الأوعية والضفائر العضدية والقناة الصدرية. وتحدث المضاعفات الخمجية لدى حوالى 5% من المرضى الخاضعين لتغذية محيطية وتتضمن خمج القنية والمدخل وخراجات انتقالية والتهاب شغاف القلب الأيمن. ويكون ارتفاع السكر الشديد واضطرابات السوائل واضطراب التوازن الحامضي القلوي واضطراب الشوارد أكثر عند استخدام التغذية الوريدية ما لم توجه عناية كبيرة للتفاصيل.

وتستعمل التغذية الوريدية المحيطية PPN عبر وريد في الذراع أو اليد لإعطاء التغذية الجزئية أو الكاملة لمدة أقصاها أسبوعين. وبعدها يصبح الدخول إلى الوريد والتعامل معه صعباً. ولا يمكن أن تحتوي محاليل التغذية لـ PPN أكثر من 10% دكستروز وتستخدم الـ5% نموذجياً (الجدول 60-4). وتؤدي المحاليل مرتفعة الحلولية إلى التهاب الوريد الخثري المؤلم. لذلك هنالك حاجة لحجوم كبيرة نسبياً منPPN لإعطاء عدد متوسط من الحريرات، ويجب أن يكون المريض قادراً على تحمل هذه الحجوم.

وفي كثير من الأحيان يكون لدى السريريين خيارات محددة في انتقاء طريق الإعطاء. والتغذية عن طريق الأنبوب الأنفي المعدي لا يمكن أن يكون عملياً أبداً كخطة معالجة تستمر 4-6 أسابيع حتى عند تطبيق أنبوب صغير القطر 6-12 فرنسي من السيليكون أو البولي يوريثان. ولذلك فإن ادخال منظار داخلي عبر الجلد بفغر المعدة PEG أو بفغر الصائم PEJ يكون ضرورياً. ويحتاج مرضى الداء المعوي الالتهابي الشديد أو الذين لديهم قصور أمعاء تالي لاحتشاء بانسداد الشريان المساريقي العلوي أو لأسباب أخرى غالباً إلى تغذية وريدية.

ويتم تزويد كل محاليل التغذية المحيطية بالحموض الأمينية أكثر من البروتين. وإن ليتران من الحموض الأمينية بتركيز 5% يكافئان 80غ من البروتينات، وتتوافر خلائط من الحموض الأمينية الخاصة لعدة أمراض من أجل التغذية الوريدية لكن لم تثبت بعد أفضليتها على خلائط الحموض الأمينية الأساسية وغير الأساسية المتوازية. وتحتوي المحضرات الخاصة لأمراض الكلية على الحموض الأمينية الأساسية فقط للحد من الحمل الآزوتي. بينما تحتوي المحضرات الخاصة بقصور الكبد على الحموض الأمينية ذات السلسلة المتفرعة (فالين ولوزين وإيزولوزين) وتترافق الأمراض الكبدية المزمنة مع انخفاض عيار هذه الحموض الأمينية في البلازما.

وإن معظم الحريرات الموجودة في محضرات التغذية الوريدية من الدكستروز بتراكيز تصل 25-30% عبر القثطرة المركزية. ويمكن استعمال مستحلبات الدسم لتغطية 20-40% من كل الحريرات ما لم يوجد مضاد استطباب مثل التهاب البنكرياس أو فرط الشحوم الثلاثية. وإن مستحلبات الدسم إسيوية التوتر أكثر من مفرطة التوتر وتزود الجسم بالحموض الدسمة الأساسية. ويمكن لمستحلبات الدسم أن تحد من خطورة ارتفاع السكر الشديد والتنكس الشحمي الكبدي وفرط غاز الفحم بسبب زيادة إعطاء الدكستروز.

وتحتوي معظم محضرات التغذية المعوية المتوافرة تجارياً حوالى 1 كيلو كالوري / مل رغم وجود منتجات تحوي 1.5 كيلو كالوري / مل. ويتم الحصول على الحريرات عادة من بروتين الصويا ونشاء أو شراب الذرة والزيت النباتي. وبما أن الكثير من مائيات الفحم في هذه المستحضرات مركبة فإن حلولية هذه المركبات منخفضة نسبياً 300-500 ميلي أوسمول، ولن تسبب الحجوم المتوسطة إسهالاً ومعظم هذه المحضرات خالي من اللاكتوز والفلوتين ويخلف القليل من الفضلات.

الجدول 60-4: المحتويات الغذائية النموذجية لمحاليل التغذية الخلالية المحيطية PPN والمركزية CPN

| المكون الغذائي | PPN وCPN | CPN | PPN |
|---|---|---|---|
| حريرات غير بروتينية | | 1 كيلو كالوري /مل | 0.5 كيلو كالوري / |
| الدكستروز | | 20٪ (680 كيلو كالوري/اللتر) | 5٪ |
| الدسم | | 3٪ (272 كيلو كالوري/اللتر) | 3.8٪ |
| الشوارد/ اللتر | | | |
| الشرجبات | | | |
| الصوديوم | 45 ميلي مكافئ | | |
| البوتاسيوم | 31 ميلي مكافئ | | |
| الكالسيوم | 4.5 ميلي مكافئ | | |
| المغنيزيوم | 5 ميلي مكافئ | | |
| الشرسبات | | | |
| الكلور | 35 ميلي مكافئ | | |
| الفوسفات | 12.5 ميلي مكافئ | | |
| الأسيتات | 29.5 ميلي مكافئ | | |
| العناصر الزهيدة/ اليوم | | | |
| الزنك | 2.5 ملغ | | |
| النحاس | 1 ملغ | | |
| المنغنيز | 0.25 ملغ | | |
| الكروم | 0.01 ملغ | | |
| الفيتامينات المتعددة/اليوم A,D,E,B1,B2، البيوتين، حمض البانتوتين، النياسين، B6, C,K. | قارورة واحدة | | |

## الفيتامينات والمعادن

تحتوي المحاليل المعوية التجارية على الفيتامينات والشوارد والمعادن الزهيدة بكميات كافية تؤمن الحاجة الغذائية إذا أعطيت بمعدل 2-3 ليتر/اليوم. ومعظمها يحوي على أقل من2 غ صوديوم وهذا مقبول في حالات تحديد الملح.

وتحتوي المحاليل الوريدية روتينياً على شوارد قابلة للانحلال في الماء وخليط من الفيتامينات بالإضافة إلى كميات عيارية من المعادن الزهيدة والاستثناء الملحوظ هو الفيتامين B12 والذي يجب أن يعطى بالعضل كل شهر خلال التغذية الوريدية طويلة الأمد، وكذلك السيلينيوم والموليبدينيوم اللذين يصبحان منخفضين في الجسم بعد عدة أشهر.

وغالباً ما ينصح فريق الدعم الغذائي في المشفى بإعطاء خليط عياري من الشوارد كالذي في الجدول (60-4) ولكن يجب على الأطباء مراقبة المريض بدقة وإعطاء تراكيز مختلفة عندما يستطب ذلك.

## دعم التغذية المنزلي

يتلقى أكثر من 300000 أمريكي تغذية بالأنبوب المعوي المنزلي (HETF). ومن الاستطبابات الرئيسية لاستعماله الخباثات 40% من المرضى واضطرابات البلع العصبية 30%. وقد ازدادت الحاجة له بسبب سهولة وضع أنبوب تفميم المعدة تنظيرياً.

ويتلقى 50ألف أمريكي على الأقل التغذية الوريدية المنزلية HPN، وهذا العدد يتجاوز الانتشار السنوي في بقية العالم. ومن الاستطبابات المقبولة عادة: داء كرون ونقص تروية الأمعاء والنواسير واضطرابات الحركة المعدية المعوية. وفي الولايات المتحدة يكون حوالى 40% من المرضى الذين يستخدمون الـHPN مصابين بالسرطان. وتقارب الكلفة السنوية للمعالجة ب HPN 55 ألف دولار تقريباً للشخص الواحد، بينما تقارب الكلفة السنوية للمعالجة بالـ HETF 10 آلاف دولار.

ولقد استعمل دعم التغذية المنزلي في داء كرون لمدة 20 سنة وحسن ذلك البقيا بشكل عام. وما يزال استعمال دعم التغذية المنزلي لإطالة الحياة لأسابيع أو أشهر في حالات المرض النهائي والشيخوخة المتأخرة موضع جدل ونقاش. وبغض النظر عن الكلفة يجب معرفة فيما إذا كان الدعم الغذائي في هذه الحالات يطيل الحياة فعلاً أم أنه يطيل عملية الموت.

### آفاق مستقبلية

- يجب على الأطباء ومزودي الرعاية الصحية الآخرين أن يحسنوا تدريجياً ثقافة غير المتخرجين والمتخرجين وفوق المتخرجين حول التغذية وسوء التغذية وأضرارها على الرعاية الصحية والدعم الغذائي.
- يجب أن يميز الأشخاص ذوي التغذية المضطربة مع تغذية خاصة أو سوء تغذية عام مبكراً ويرشحون من أجل العلاج.
- سوف يظهر التحليل الاقتصادي أن الانتباه للاحتياجات الغذائية ستنقذ تكاليف الرعاية الصحية في كلا الشوطين القصير والطويل.
- سوف يزداد عدد المرضى الخاضعين للتغذية المعوية المنزلية بسرعة

X الفصل 61

# اضطرابات استقلاب الدسم

يشير مصطلح دسم إلى مواد يمكن أن تنحل في مذيبات غير قطبية، والأنواع الرئيسية في الخلية البشرية تشمل الحموض الدسمة والدسم المتعادلة والدسم السفينغولية والدسم الفوسفاتية والفيتامينات المنحلة بالدسم (A,D ,E,K) والستيرول. وإن كل الدسم ذات الوظائف العملية في جسم الانسان يمكن أن تتصنع داخلياً، عدا بعض الفيتامينات والحموض الدسمة غير المشبعة طويلة السلسلة. وتنتج الأخطاء الهامة للاستقلاب عن خلل في التركيب خاصة عند تقويض الجزيئات الكبيرة. ويتم تدرك جميع الأنماط من الدسم. ويتحطم معظمها إلى أجزاء بسيطة تخدم كطلائع أو وقود أو كليهما. وإن كلا الصنفين من الدسم والمناقشين في هذا الفصل، الغليسيريدات الثلاثية TG والكوليستيرول، يتركبان ويتحطمان. ولها قبل كل شيء خصوصية سريرية لأنها تلعب دوراً أساسياً في الآلية الإمراضية للتصلب العصيدي.

وتتركب الغليسيريدات الثلاثية من ثلاث سلاسل من الحموض الدسمة الحرة FFA وترتبط مع الغليسيرول برابط استيري. ويمكن أيضاً لـFFA أن تتأستر مع الكوليسترول لتشكل البروتين الشحمي منخفض الكثافة بشدة VLDL وهي عضو أساسي للغشاء الدسم. وتؤكسد كمخزن للطاقة وخاصة في حالة الصيلم أو التمارين أو الحمية عالية الدسم. وإن أكسدة الـFFA في المتقدرات تنتج الأسيتوأسيتات المفضلة عن الغلوكوز في القلب والكبد والكلية كمصدر للطاقة. وخلال التمارين في الحيوانية يتزود 60% أو أكثر من العضلات الهيكلية بالطاقة من الـFFA. وإن الكوليسترول وال TG غير منحلة في الماء وتنقل في تيار الدم وتدخل الخلايا وتخرج منها مرتبطة مع الدسم الفوسفورية وطليعة الدسم البروتينية في جزيئات الدسم البروتينية وإن اسم هذه الجزيئات يعتمد على مدى انتشارها بعيداً عن منحدر الكثافة (الجدول 61-1). وهنالك عشرة من طليعة الدسم البروتينية مميزة بشكل جيد ومرتبة أبجدياً ومرمزة بجينات موزعة ضمن المجين وتتجمع على سطح العديد من الدسم الفوسفورية وتشكل طليعة الدسم الفوسفورية مذيلة الدسم الفوسفورية والمميزة بمستقبلات الغشاء الخلوي وتخدم كطليعة أنزيم.

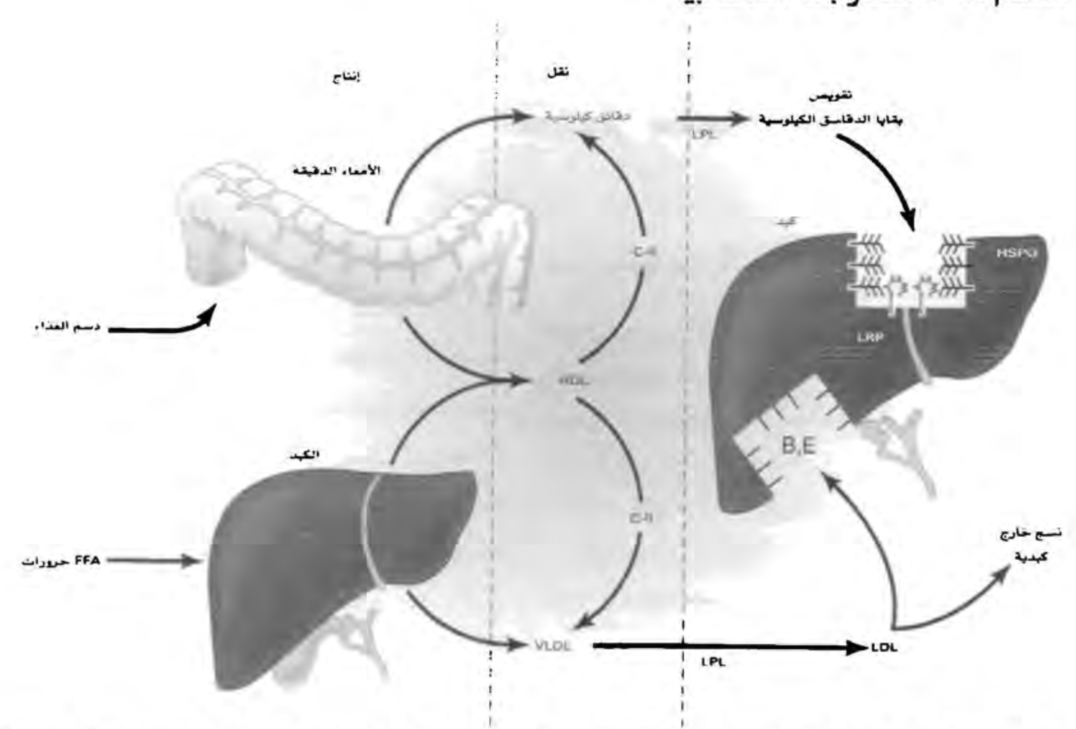
وإن الاهتمام الأكثر بالدسم البروتينية وال TG ناجم عن علاقتها الإمراضية بالتصلب العصيدي. وإذا ما كان تركيز هذه اللبيدات في البلاسما إيجابياً فإن ذلك يترافق مع حدوث التصلب العصيدي ومن اختلاطاتها الـTG والـ LDL والـ IDL والجزيئات الباقية وLpa. وإن زيادة تركيز الـ HDL يتناسب عكساً مع زيادة خطر الداء القلبي الوعائي.

## فيزيولوجيا البروتين الشحمي المصوري

تتضمن الحمية الأمريكية النموذجية 50-120غ من الدسم (TG بشكل رئيسي) يومياً ويمثل هذا 40% من الدخل الحروري وإنه أكثر من ضروري أو مرغوب به للغالبية الغالبة من الناس. وتشتمل الحمية الغربية على حوالى 400-500مغ من الكولستيرول يومياً والتي تقدر بـ50% أو أكثر من النموذجي.

وتتحلمه TG الحميات بالليباز البنكرياسي ثم تمتص من قبل خلايا المخاطية المعوية ثم تفرز في الأوعية اللمفاوية المساريقية على شكل دقائق كيلوسية (شكل 61-1). ويحول الكبد الـFFA، الفائض عندما يكون هنالك حريرات اضافية في الحمية، إلى TG ويفرز 10-30غ من الـ VLDL TG اضافة إلى البلاسما يومياً. ويكتسب كل من الـ VLDL والدقائق الكيلوسية صميم البروتين الشحمي C-2 (apo C-2) من الـHDL البلاسمي. وإن الـ apo C 2 هو تميم أنزيمي حيوي لأنزيم LPL الذي يتوضع على البطانة الشعرية للنسيج العضلي والشحمي. وبعد الحلمهة يتحول الفائض من الدسم الفوسفورية والكوليسترول وصميم البروتين إلى HDL وتزداد كتلة الـ HDL. وتتم تصفية البقية الباقية من حلمهة الدقائق الكيلوسية والـ TG بسرعة من الدم بوساطة الكبد وهي في الحالة الطبيعية لا تتراكم في المصورة. ويتواسط هذه العملية apoE على سطح الدقائق الكيلوسية والذي يرتبط إلى بروتين غليكانات سلفات الهيبارين والمسؤولة عن التصفية السريعة لبقية الباقية من الدقائق الكيلوسية من المجرى الدموي. وبعد ذلك يرتبط apoE الموجود على سطح الدقائق الكيلوسية بشكل نوعي مع البروتين التابع لمستقبل الـLDL والـ LRP والمتواجد على غشاء الخلية الكبدية ويتم إدخاله ضمنها (الشكل 61-1 ).

وتتم إزالة بعض بقايا الـVLDL 30–50% أيضاً وبشكل مباشر بوساطة الكبد وتتحول البقية إلى IDL وإن الـ IDL ذو عمر قصير بطبيعته وبتأثير أنزيمات الليباز يتحول إلى المركب المتقوض النهائي للـVLDL وهو الـLDL (شكل61-1) وبالمقارنة مع VLDL الذي يبقى 20 دقيقة في البلاسما فإن LDL يبقى جائلاً في الدوران 2-4 أيام معتمداً على مستقبلات الـLDL المتاحة. وعلى الرغم من أن الـLDL يشكل طبيعياً 70 من الكوليسترول المصوري الكلي وتكون لجزيئات صغيرة أكثر ما تكون فضلات استقلابية. وتجري معظم عملية الإزالة للـLDL من المصورة عندما يرتبط apoB الموجود على سطح LDL مع مستقبل LDL على غشاء العديد من الأنسجة خاصة الكبد. ويزال حوالي 75% من الـLDL عن طريق مستقبل الـLDL




**الشكل 59–1:** الاستقلاب الطبيعي للبروتين الشحمي المصوري (انظر إلى النص من أجل التفاصيل) BE = مستقبل غشائي للبروتينات الشحمية ويحتوي على APOB و APOE مشابه لمستقبل LDL – C-II تميم البروتين الشحمي C-II. FFA حموض دسمة حرة HSPG = بروتين غليكان سلفات الهيبارين IDL = بروتين شحمي متوسط الكثافة LDL= بروتين شحمي منخفض الكثافة -LRR = البروتين المرتبط كمستقبل .LDL، LPL = بروتين شحمي ليباز -VLDL = بروتين شحمي منخفض الكثافة بشرة.

الجدول 61–1: خصائص البروتيفات الشحمية

| صنف البروتين الشحمي | المنشأ | مجموعات صميم البروتين الرئيسية | الدسم الليبي الرئيسي |
|---|---|---|---|
| الدقائق الكيلوسية | الأمعاء | E,C,B-48 | ثلاثية الغليسريد الغذائي |
| VLDL | الكبد | E,C,B-100 | ثلاثية الغليسريد الكبدي |
| IDL | تقويض VLDL | E,B-100 | TG واستيرات الكولستيرول |
| LDL | تقويض IDL | B-100 | استيرات الكولستيرول |
| LPA | الكبد | B-100,( A) | استيرات الكولستيرول |
| HDL | الكبد والأمعاء | E,A1,A2 | استيرات الكولستيرول |

وتقريباً ثلثا هذه الكمية تزال عن طريق الكبد . يفرز البروتين الشحمي LPA من الكبد ويشكل 10% أو أقل من كامل البروتين الشحمي المصوري، ويشغل أحيازاً مشابهة لمولد البلاسمين ويترافق مع خطر الأذية الوعائية. ويخلق التباين المورثي بين الناس 100 تركيز مختلف وهذه المستويات تكون أقل تأثيراً بالحمية والعادات ومعظم الأدوية الخافضة للدسم.

ويفرز الـHDL إلى المصورة من قبل الأمعاء والكبد. ويترافق مع الكولستيرول والدسم الفوسفورية عندما يتم نقلها خارج الخلية بواسطة الناقل المرتبط مع TPA ويمتص الكولستيرول بشكل أساسي مبدئياً إلى سطح HDL حيث يصبح ركيزة للأنزيم المصوري ليستين . كولستيرول أستيل ترانس فيراز LCAT والذي ينقل الحموض الدسمة من الفوسفاتيديل كولين إلى موقع مجموعة الهيدروكسيل 3 في الكولستيرول، وهذا ينتج استيرات الكولستيرول التي تنتقل من سطح HDL المحب للماء إلى نواة HDL الكاره للماء. عندها يصبح سطح الـHDL حراً لكي يتوافق مع المزيد من الكولستيرول في نواة الـHDL وتنتقل بواسطة بروتينات مصورية وتصبح المصدر الأكبر لاسترات الكولستيرول الموجودة في الدقائق الكيلوسية وVLDL وLDL إن الفائدة من تعريف صمائم البروتينات الشحمية لتتعارض مع صفوف الدسم البروتينية ، في الممارسة السريرية غير محددة تماماً. وتقترح الدراسات الحديثة أن نسبة apoB ل-apoA تشكل الدليل الأفضل للتنبؤ بخطر الداء القلبي الوعائي من نسبة كولستيرول الـHDL على كولستيرول ال LDL والتي استخدمت لسنوات من قبل الأطباء والمخابر السريرية.

## تقييم تراكيز بروتين المصل الشحمي

يجب قياس تركيز الدسم المصوري الانتخابي بعد صيام ليلة ويفضل 14 ساعة. وإن أغلب المخابر السريرية تركز على المجموعات الكبيرة. وتقيس مباشرة مركبات تحوي TG والكولستيرول الكلي (C) وHDL-C وإذا ما كانت تراكيز الـTG أقل من 400 مغ/دل فيمكن أن يحسب الـVLDL-C بتقسيم تراكيز الـ G على 5 وهكذا تحسب تراكيز الـLDL-C كالتالي:

الجدول 61-2: مقارنة المستويات المرتفعة من ال LDL - C عند البالغين

| فئة الخطر | هدف ال-LDL-C مع/ دل | المستوى الأولي ل TLC LDL-C مع/ دل | المستوى الأولي المعالجة الدوائية |
|---|---|---|---|
| RF 1< | 160 < | 160 > | 190 > |
| < RF 2 ,10 سنوات الخطر 0-10% | 130 < | 130 > | 160 > |
| < RF 2 ,10 سنوات الخطر 10-20% | 130 < | 130 > | 130 > |
| CAD أو خطر مساو CAD | 100 < | 100 > | 130 > |

توصيات لوحة معالجة البالغين ، برنامج التعليم القومي للكولستيرول 2001 تتضمن عوامل الخطورة للداء القلبي الإكليلي CHD: ذكر بعمر أكبر من 40 سنة وأنثى أكبر من 55 سنة أو في سن اليأس دون اعاضة للأستروجين ، قصة عائلية ل CHD قبل ال55 سنة ، والتدخين ، وفرط التوتر الشرياني ، والداء السكري ، وHDL-C اقل من 35 مع/ دل. وإن عامل الخطورة يسقط من الحسبان في حال كان الHDL-C أكبر أو يساوي 60مغ/ دل. وإن خطر عشر سنوات للCAD السريري قد جمعت من قبل معادلة الدراسة في فرامنغهام، وبشكل مساو لخطر ال CAD الداء السكري الذي يتطلب علاج.

CAD: الداء الشرياني الإكليلي ، RF: عامل الخطر ، TLC: تغيرات بقيا الحياة العلاجية.

LDL C = الكولستيرول الكلي − (HDL-C + VLDL-C)

= الكولستيرول الكلي _ (HDL-C+ TG\5)

ويواجه أطباء الرعاية الأولية قضية إلى أين تتج شذوذات الدسم البروتينية ومتى تتحلل مبدئياً. ويجب قياس مستويات الكولستيرول عند الأطفال ذوو أبوين مصابين بشذوذات في الدسم البروتينية أو الداء القلبي الإكليلي CHD أو السكتة الدماغية أو داء الشرايين المحيطية والتي تتطور قبل ال55 سنة. وإن المسح الروتيني عند أطفال آخرين غير منصوح به. ويجب أن تحدد مستويات الكلستيرول الكلي في المصل وال HDL عند كل بالغ خلال ال20 سنة ، وليس هنالك ضرورة لإعادة اختبار قيمة الكلستيرول الكلي الأقل من 200 مع/دل في أي وقت وإن مستويات أعلى من 200 مع /دل يجب أن تقود إلى قياس الكولستيرول الكلي وال TG وال HDL-C بعد صيام لمدة 14 ساعة. وإن اختباراً مشابهاً يظهر عند البالغين المصابين بالداء الوعائي بالدرجة الأولى أو اضطراب في الدسم. وإن مستويات للHDL-C الأقل من 35 مع/دل عند الرجال والأقل من 45 مع/ دل عند النساء مهمة لأنها تزيد خطر الداء الشرياني الساد. وإذا ما كانت مستويات الTG أكثر من 500 مع/دل يجب أن تؤخذ معالجة خاصة لفرط الغليسريدات الثلاثية. وإن المستويات العالية من الكولستيرول الكلي المقدرة بشكل شائع ب600-2000 مع / دل تكون عادة نتيجة زيادة في الدقائق الكيلوسية وال VLDL ولذلك لا يمكن تفسير المستويات المرتفعة من الكولستيرول بدون معرفة مستويات ال TG.

وإن استراتيجية المداواة المعتمدة على ال LDL مبينة في الجدول 2-61. لاحظ أن المعالجة تتطلب مرافقة كلية لمعالجة عوامل الخطورة عند المريض للتصلب العصيدي. (انظر الفصل 9).

يعتقد أن المستويات العالية من الHDL تمنح وقاية من الHDL لا تتطلب معالجة. وإن المستويات المنخفضة للHDL هي واحدة من عناصر متلازمة الاستقلاب والتي تتضمن أيضاً فرط التوتر الشرياني والبدانة الشاذة عدم تحمل الغلوكوز. وتشير الدلائل المستمرة على أن المستويات المنخفضة من الHDL-C تدل على تعديل مستمر أولي للعوامل الأخرى يشمل الارتفاع المتوسط للLDL (100-130 مع/دل).

## الدسم والداء الوعائي

لقد بينت دراسات تدخلية في التسعينات أن انخفاض الكولستيرول في الوجبات والأدوية والجراحة تنقص خطورة تطور أو استمرار الـCHD. وعموماً، فإن سقوط 1% في الـLDL-C يرافقه انخفاض حوالى 2% من المرض كنقطة نهائية .ولقد بينت دراسات تخيلية أن جدار الوعاء يبدي انحساراً صغيراً ولكن واضحاً من منطقة التصلب العصيدي. وإن العلاج بالستاتينات قد خفض مستويات الـLDL-C حوالى 35% وسطياً وانخفضت نسبة الوفيات عند الرجال بالـ CHD حوالى 30%. ولقد استفاد طيف واسع من تعداد المرضى ، ويشمل ذلك النساء والمسنين، من الستاتينات في كلا الدائين القلبيين الأولي والثانوي في تجارب تدخلية (الجدول 61-3). وإن هذه النتائج المؤثرة مع ذلك، كوقاية ثانوية، سيئة جداً لخفض الخطورة قبل أن يظهر الدليل السريري للداء الشرياني الساد.

ولا يزال هنالك مناقشة كبيرة حول الثمن الفعلي لإنتاج التعداد العام لاضطرابات الدسم وعلاج المرضى دون داء إكليلي والذين يملكون ارتفاعاً في الكولستيرول. وبناءً على علاقة المجال المثبتة من قبل البرنامج التثقيفي القومي للكولستيرول NCEP فإن 27% من الأمريكيين البالغين سيصنفون على أنهم يملكون (كولستيرول مرتفع

الجدول 59-3: عدد السكان الذين انتصحت عندهم العلاج بالستاتينات الحوادث الإكليلية

- الرجال متوسطي العمر بفرط ال TG دون CHD معروف
- الرجال متوسطي العمر مع مستويات كولستيرول متوسطة وتحت المستوى لل HDL ودون CHD معروف
- الرجال متوسطي العمر بفرط ال TG والنساء مع CHD معروف
- الرجال والنساء السكريين مع CHD
- الرجال المسنين > 60 سنة مع CHD
- الرجال والنساء مع مجازة إكليلية

(وال30% الآخرين ك) ارتفاع حدي). بالاضافة إلى ذلك فإن نصف النساء بعد سن اليأس تقريباً لديهن مستويات الكولستيرول الكلي وال LDL – C 240 ملغ\دل و160 ملغ \دل على التوالي. وإن تخمين 100000 شخص سليم بشكل واضح يستدعي علاجاً سنوياً لحماية 70 حالة وفاة سببها الداء القلبي.

ومع ذلك، يوجد موافقة عامة على أن الأكل الذي يحوي كمية أقل من الدسم المشبعة والكولستيرول وتطبيق الحمية والتمرين لإنقاص الوزن تحسن صحة أغلب الناس .وتقترح معلومات تمهيدية انخفاضاً هاماً في مستويات الكولستيرول خلال التسعينات ولقد انخفضت معدلات الداء الوعائي منذ بدايات السبعينات. وإن هذه الجهود وغيرها من الجهود الصحية العامة (مثلاً: وقف التدخين والوعي لضغط الدم) لها أثر أكثر من التداخلات السريرية المميزة .وعلى أية حال يمكن أن نصل إلى الوقت الذي نقلل به العائدات من جهود الكثافة السكانية. وإن تدبير المرضى يعتمد على عوامل الخطورة الخاصة بهم والمتضمنة مستويات ال TG,LDL,HDL,Lp(a) وإن أهمية ذلك ستزداد في العقد الأخير.

## المبادئ العامة في تدبير اضطرابات الدسم

إن معالجة اضطرابات الدسم تتطلب مقاربة جهازية (الجدول 61-4). وعلى العموم، يجب أن يوثق الشذوذ مرتين قبل أخذ العلاج .ويكون نصف الأشخاص المتأثرين تقريباً حساسين للحمية (يحصلون على انخفاض <10% للTG أو L أو LDL-C ويمكن وصف شدة الحساسية بشكل عدواني (مثلاً: تطبيق حمية السمك. الخضار لمدة 2-3 أسابيع) الجدول 61-5 أو بشكل تدريجي (مثلاً: تطبيق حمية الـNCEP درجة 1وتثمينوإذا كان ضرورياً تطبيق الحمية درجة 2).

الجدول 59-3: الخطوط العريضة لعلاج فرط البروتينات الشحمية

أولاً:

- توثيق الاضطراب مرتين بعد صيام 14 ساعة خلال الحمية الأمريكية النموذجية ويصنف بشكل مؤقت كمشكلة بالكولسترول أو الTG نفحص الكولستيرول الكليو TG و C HDL.
- نقيم إمكانية التحكم بتعديل الحمية (مثلاً: حمية السمك والخضار) لثلاثة أسابيع ثم نعيد الفحص بعد أسبوعين ثم بعد ثلاثة أسابيع.
- نعود إلى الحمية التقليدية المنخفضة الشحم (التي تتضمن 30% من الشحم وبنسب متساوية بين الشحوم عديدة عدم الإشباع ووحيدة عدم الإشباع والمشبعة) لمدة 4 أسابيع ثم نعيد الفحص.
- في حال لم نصل إلى القيم المرجوة نضيف دواءً مخفضاً للشحوم أو دعماً غذائياً ونعيد الفحص بعد 4 أسابيع من كل تغير في النظام.

الصيانة:

- يحافظ المريض على تسجيل الشحوم على لوحة متابعة ويكون لديه إمكانية سريعة للوصول إلى نتائج للاختبار.
- التكرار الأدنى لمتابعة نتائج التجربة هو كل 4-6 أشهر.

الجدول 59-3: حمية السمك والخضار

**الأطعمة والأشربة المسموح بها:**

طعام بحري يتضمن السمك والبطليتوس والمحار والقريدس والسكالوب وجراد البحر (باعتدال).
الخبز
معكرونة (بالزيت النباتي وصلصة البندورة وصلصة البطليتوس حسب الرغبة)
بطاطا (بالسمن النباتي)
الرز
الخضار (كلها)
الفواكه (عدا الأفوكادو) وعصير الفواكه
الزيوت النباتية والسمن النباتي والميونيز
زبدة الفول السوداني
المكسرات (عدا جوز الهند والماكاداميا)
الحبوب (عدا الحبوب ذات الطبيعة الحبيبية)
الحلوى منخفضة الدسم (خبز فطير و Ry Krisp ورقائق الخبز المحمص)
كعكة طعام الملائكة (قليلة الفلفل)
حليب خالي الدسم (ليس 2%)
القهوة والشاي والصودا
الكحول
القشرات غير الحليبية (الغنية بالقهوة و poly-rich و poly-perx)

**الأطعمة الممنوعة**

اللحم (متضمنة اللحم الأحمر)
السلع المعلبة (متضمنة الحلوى وشرائح البطاطا)
السلع المحمصة (متضمنة البيض والزبدة والجبنة)

**المطاعم**

ممنوعة

**الوجبات السريعة**

ممنوعة

ثم يعاد فحص المريض لمرة والأفضل مرتين خلال خضوعه لهذه الحمية ،وتعطي النتائج نقطة مرجعية لكل حمية مستقبلية والتداخل الدوائي. وإذا ما أنقصت الحمية الكولستيرول والLDL إلى القيم الهدفية (انظر الجدول 61-2) أو قيمة الTG إلى أقل من 120 مع | دل . فيمكن أن يعطي ذلك مجالاً واسعاً أكثر للتحكم بقائمة الطعام .وفي حال لم يتم التوصل إلى القيم المطلوبة فعدها يؤخذ العلاج الدوائي بعين الاعتبار (الجدول 61-6) وتكون المطاوعة أحسن ما يمكن عندما يصنع المرضى لائحة بمستويات الشحوم لديهم ويكونون جاهزين للتعامل مع نتائج الفحوص ويخضعون لفحوص متابعة كل 3-4 أشهر . ويجب تقييم تأثيرات الدواء بفترة لا تتجاوز 1-2 شهر وفعالية كل دواء بشكل عام قبل التوصية بالمشاركات.

## علاج فرط TG الدم

### الحمية

إنقاص استهلاك الدسم هو العلاج الوحيد للمرضى الذين لديهم عوز البروتين الشحمي ليباز أو التميم. C2 ويتم الاقتصار على مدخول يومي للدسم يقدر ب 25غ بوساطة تحديد جميع الأطعمة الغنية بالدسم ومن ضمنها تلك المصنوعة من زيوت الخضار. وإن البالغين الذين لديهم فرط شديد بالTG ولديهم مستويات تفوق 1000مع/دل يجب أن يتبعوا أيضاً حمية قليلة الدسم وقليلة الكحول والوصول إلى

الجدول 61-6: أدوية فرط شحوم الدم

| الصف الدوائي | الآلية | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|
| مشاكل LDL-C | | |
| الراتنجات (كوليستيرامين، كولستيبول، كولسيفيلام) | طرح الحموض الصفراوية ويحرض زيادة تنظيم مستقبلات LDL | امساك وعدم ارتياح بطني |
| الفيبرات (جمفيبروزيل، فينوفيبرات) | يثبط انتاج VLDL الكبدي ويزيد من استقلاب VLDL | حصيات صفراوية وغثيان |
| النياسين | غير واضحة يثبط تحرر FFA من الخلايا الشحمية ويزيد من اصطناع LDL، VLDL | هبات ساخنة وحكة ويزيد من اختبارات الوظيفة الكبدية |
| الستاتينات (أتورفاستاتين سيريفاستاتين وفلوفاستاتين برافاستاتين وسيمفاستاتين) | يثبط التصنيع الحيوي للكولستيرول ويحرض على زيادة تنظيم مستقبلات LDL | يزيد من اختبارات الوظيفة الكبدية ويزيد من CPK وألم عضلي والتهاب عضلي. |
| مشاكل الTG | | |
| الفيبرات (كلوفيبرات وجيمفيبرات وفينوفيبرات) | يحفز فعالية البروتين الشحمي ليباز | كما في الأعلى |
| النياسين | يثبط تحرر FFA | كما في الأعلى |
| زيت السمك | يثبط إنتاج VLDL الكبدي | أصفري |

الوزن المثالي للجسم والتمارين المنظمة لخفض مستويات TG إلى أقل من 500 مل/دل وإن الأشخاص ذوي الTG المنخفض يستفيدون من الحمية القريبة من حمية سمك خضراوات (انظر الجدول 61- 5) وإن هذه الحمية الصارمة تخفض مستويات الكولستيرول نموذجياً 15-20٪ ومستويات TG 30-4٪ في فرط الTG. وإن الهدف الكبير الثاني من الحمية هو خفض محتويات الجسم الدسمة وإن اغلب TG تبدي تحسناً ملحوظا عند خفض الوزن بنشاط وتتحقق درجة كافية بعد نقص الوزن. وأخيراً، يجب حصر تناول الكحول إلى وجبة أو اثنتين أسبوعياً. أحياناً يصحح هذا المشكلة لوحده و إذا كانت مستويات TG 300 مع/دل أو أقل لا تدعم بالحمية ونقص الوزن والبرامج الرياضية ثم تأتي المعالجة الدوائية.

### التمرين

تنخفض مستويات الTG بعد حتى جلسة رياضية واحدة. وكذلك أظهر التمرين قدرته على زيادة فعالية البروتين الشحمي ليباز ولقد تم ذكر فعالية تمارين الإيروبيك المنظمة في المرضى الذين لديهم فرط TG متوسط إلى خفيف بوضوح وبشكل متكرر وهذه التمارين لديها إمكانية كبيرة لتسهيل خسارة الوزن ويجب أن يكون هدف البرنامج 45 دقيقة من التمرين تحت الأعظمي ولخمسة أيام في الأسبوع ويجب أن يتم توضيح نمط التمرين ومدته وشدته من قبل أخصائي الصحة لتسهيل المطاوعة..

### الأدوية

يحسن صنف الفيبرات (انظر الجدول 61- 60) انتاج طليعة A1 والبروتين الشحمي ليباز من خلال peroxisome مستقبلات a النشيطة المتشعبة ويحرض أكسدة الFFA في .peroxisome وتؤثر والفيبرات والجيمفيبرات في مرضى اضطراب شحوم الدم بيتا وفي الآخرين ذوي مستويات VLDL عالية والتي تكشف بوجود مستويات عالية من الكولستيرول الكلي 500-1000 مع/دل بالإضافة إلى مستويات عالية من TG 1000-10000 مع/دل وعندما يكون السبب المبدئي لفرط TG هو الدقائق الكيلوسية وتكون مستويات الكولستيرول مرتفعة بشكل معتدل 250-500 مع/دل فإن الفيبرات تكون أقل فعالية من تقييد الدسم. ويمكن أن يكون النياسين فعالاً في مرضى ارتفاع TG معتدل 500-1000 مع/دل ويضيف تأثيرات مفيدة لHDL. LDL وتكون جرعة البدء 100 مع يومياً ثلاث مرات بعد الطعام ثم تزاد ببطء لتصل إلى 1.5-4.5 غ/يوم .ويجب أن يكون المريض والطبيب على دراية بقدرة النياسين على إحداث سمية كبدية (خاصة الشكل طويل الأمد) وفرط حمض البول في الدم وفرط سكر الدم والهبات الساخنة وتزول الأخيرة بعد أسابيع من العلاج ويمكن أن تصبح مخيفة إذا ما تم أخذ الأسبرين قبل 30دقيقة من النياسين وإن زيت السمك (بسبب w3 الحمض الدسم) ينقص انتاج VLDL الكبدي وهي شائعة ولكنها لا تزال قيد التجربة لمعالجة فرط TGوإن الجرعة المؤثرة الصغرى 12-16 غ/اليوم مقسمة على جرعات وتنقص مستويات TG عادة 40٪ في فرط TG المعتدل 500-1500 مع/دل.

ويمكن للفيبرات وزيت السمك أن يزيد من مستويات LDL بينما تنقص مستويات VLDL والكولستيرول وأحياناً. قد ترتفع مستويات LDL فوق 160 مع /دل ( انظر الجدول 61-2) ويجب أن يوازن هذا التأثير الغير مرغوب به مع الهدف الكامن.

## علاج فرط كولستيرول الدم

### الحمية

إن تحديد الدسم المشبعة في الحمية رئيسي في انخفاض الكولستيرول وTG كليهما .وغالباً ما تستخدم ماتيات الفحم بدلاً من الدسم المشبعة ولكن زيادتها تؤدي إلى ارتفاع TG وخفض HDL وتعتبر الدسم وحيدة عدم الإشباع بديلاً أفضل للدسم المشبعة ويؤدي تقييد الكولستيرول إلى انخفاض إضافي قليل في LDL وعملياً، يلجأ إلى حمية سمك خضار

لمعرفة الاستجابة للحمية (انظر الجدول 61-5). ووسطياً، يخفض الشخص ذو فرط الكولستيرول الكولستيرول الكلي 12٪ (المدى 0-40 ٪) بهذه الحمية .وعندما نجد أن أولئك الذين خضعوا للحمية قد تطور عندهم فرط كولستيرول الدم ثانية فيكون السبب عادة عدم الالتزام بالحمية ويمكن أن تكشف بالطلب من المريض إكمال الحمية 7 أيام ومراجعة النتائج معه.ويكون تطبيق الحمية ذو صعوبة كبيرة عند الأشخاص كثيري السفر والذين يتناولون طعامهم في المطاعم بكثرة.. وعندما درس تعداداً كبيراً من الناس تكون معظم الحميات المنخفضة الكولستيرول مخيبة للآمال حيث تؤدي إلى انخفاض الكولستيرول الكلي بنسبة وسطية 5٪ فقط.

### التمرين

على الرغم من أن تركيز LDL يكون أقل ب 10 ٪ من القيم المعيارية عند ممارسي رياضات التحمل مقرونة بالعمر والحمية وخصائص أخرى فلا يؤدي التمرين المعتدل لوحده عادة إلى انخفاض ملحوظ في مستوى LDL. وعلى أية حال، فإن للتمارين المنظمة أثراً حسناً في رفع مستويات HDL وخفض TG.

### الأدوية

بالنسبة للمرضى الذين لا يحققون الهدف من مستويات LDL بعد الحمية والتمرين فإن اعتبارات عدة تتحكم في اختيار المعالجة الدوائية. وإن التوازن بين الجهد الكامن للتأثيرات الجانبية والفوائد المحتملة تضيف أهمية لأن الدواء يوصف عادة لسنوات ومعظمها غالي الثمن قليلاً.

وتعمل الراتنجات على ربط الحموض الدسمة في الأمعاء ، وتزيد المعالجة من إفراغ البراز وتنقص من إعادة الربط الكبدي وتنقص مستويات الكولستيرول من خلال زيادة اصطناع الحموض الدسمة . وتعتبر الراتنجات (انظر الجدول 61-6) آمنة وفعالة وهي الأدوية الوحيدة المناسبة للأطفال وتكون جرعة البداية حفنتين أو مظروفين قبل العشاء وتكفي هذه الجرعة في العديد من المرضى ذوي فرط الكولستيرول المعتدل ونادراً ما نحتاج إعطاء أكثر من 6 وحدات يومياً بسبب ارتفاع الكلفة والانزعاج .ويمكن الوقاية من الإمساك أثناء إعطاء الراتنجات بإعطاء زبدية نخالة القمح أو الذرة ومع ذلك تستمر النفخة في بعض المرضى. وإن عضواً جديداً، كوليسيفيلام، يعطى على شكل أقراص ولديه تأثيراً جانبياً معدياً معوياً ضعيفاً. ولا تعطى الراتنجات في حالات ارتفاع TG حيث يجب إنقاصها إلى أقل من 300مع دل قبل استعمالها في ارتفاع الشحوم المركبة أو المعقدة.

وإن النياسين مفيد في ارتفاع الLDL وتطبق نفس المحاذير المطبقة عند استعماله في ارتفاع TG.

وتثبط الستاتينات هيدروكسيل متيل غلوتاريل تميم A (HMG-COA) ويديوكناز بشكل تنافسي والذي يحدد معدل الإنشاء الحيوي للكولستيرول. ويؤدي تثبيطه إلى زيادة مستقبلات LDL الكبدية وتنخفض مستويات الLDL نموذجياً 25-50٪ وتعتبر الستاتينات حجر الزاوية في الوقاية الأولية والثانوية من داء التصلب الوعائي العصيدي. ولقد تبين أنها تمنع كلا الأمراض القلبية المميتة (احتشاء العضلة القلبية وجراحة المجازات الإكليلية) وتطيل الحياة في العديد من المرضى (انظر الجدول 61-3). ويقترح دليل النمو الجسدي على أنه يجب البدء باستعمال الستاتين فوراً بعد احتشاء العضلة القلبية وإهمال الدسم الجانبية للبلاسما. وتعتبر الستاتينات مناسبة لمرضى فرط الكولستيرول عند أي عمر والذين لديهم أساس للCHD وللبالغين الآخرين الذين لديهم ارتفاع شديد في الكولستيرول (مستويات LDL > 190 مع/دل) وإن الستاتين غالي ولكنه جيد التحمل ويعطي استجابة ممتازة. ويمكن أن يسبب الستاتين لوحده أو عند مشاركته خصوصاً مع النياسين والفيبرات والسيكلوسبورين التهاباً عضلياً أو حتى انحلال في العضلات المخططة. وإن زيادة الترانس أميناز الكبدية ومستويات الكرياتين الفوسفوكيناز كنتيجة للستاتين متعلقة بالجرعة والتي تجعل بعض الأطباء كارهين لتحديد الجرعة ب80مع/دل لتحقيق انخفاضاً أعظمياً في متسويات LDL.

لا يستحسن استعمال الفيبرات في فرط الكولستيرول البسيط فهي تؤدي إلى خفض مستويات LDL نموذجياً فقط 8-10 ٪ ولكنها يمكن أن تسبب نتائج مثيرة عند بعض المرضى.

وفي العديد من المرضى وخاصة أولئك المصابين بارتفاع الكولستيرول العائلي متغاير اللواقح يحتاجون إلى دوائين أو ثلاثة لتحقيق ضبط كافي. ولقد استخدمت الراتنجات مع النياسين مع الستاتين أو الراتنجات مع الفيبرات بشكل واسع. وتفيد أيضاً الراتنجات أو الستاتينات مع زيت السمك في المرضى ذوي ارتفاع الشحوم المختلط. ويستجيب فرط كولستيرول الدم العائلي متماثل اللواقح بشكل غير كافي للحمية ويمكن أن يتطلب زرع كبد وأخيراً فإن لمعالجة المعيضة للأستروجين بعد سن اليأس يمكن أن تخفض مستويات LDL بشكل هام بينما ترفع مستويات HDL.

## ارتفاع LDL:

### فرط كولستيرول الدم متعدد المورثات

إن حوالي 60-70 ٪ من مستويات الكولستيرول أو LDL يتحدد وراثياً، مع باقي المساهمات من العمر والجنس والحمية وعوامل أخرى. وإن طبيعة هذه التأثيرات المورثية غير معروفة وإن الأشخاص الذين يقعون فوق المستوى الطبيعي لديهم خطورة حدوث داء قلبي وعائي CHD وإن ال50٪ الأعلى منهم يشكلون حوالي 80٪ من حالات CHD وإن تغيير مستويات LDL تشارك بكلا الوقايتين الأولية والثانوية للداء الوعائي، وعتبات العلاج التأسيسي والأهداف تختلف بوجود عدداً من عوامل الخطورة الأخرى (انظر الجدول 61-2).

### فرط كولستيرول الدم العائلي وحيد المورثة

حوالي1 من 500 شخص في أمريكا الشمالية لديه اضطراب وحيد المورثة ينتج شذوذاً في مستقبلات LDL (انظر الجدول 61-1) وتحوي خلاياها حوالي نصف العدد الطبيعي من المستقبلات الوظيفية ويؤدي هذا إلى ارتفاع الكولستيرول الكلي إلى حوالي 370مغ/دل وارتفاع تراكيز الLDL إلى أكثر من الضعف ويتظاهر ارتفاع LDL في السنة الأولى من العمر ويترافق بالقوس القرنية الشيخية والصفرومات على وتر آشيل والأوتار الباسطة لليدين وزيادة خطورة CHD أكثر من الأقارب

غير المصابين بـ25مرة. وتكون فرصة حدوث احتشاء عضلة قلبية 50٪ عند الرجال متغايري اللواقح بعمر 50سنة وعند النساء بحدود 10-20٪ ويكون تركيز الكولستيرول في المصابين متماثلي اللواقح أو متغايري اللواقح بالنسبة لأليلين شاذين (لواقح متغايرة مركبة) -1000 650مع/دل ويظهر داء صفرومي شديد وتكون الوفاة النموذجية بالداء القلبي الوعائي قبل عمر الثلاثين.

# ارتفاع مستوى الدقائق الكيلوسية وIDL، VLDL

## الاضطرابات المتظاهرة في الطفولة

إن حصول الصفرومات الاندفاعية والتهاب الشبكية بتشحم الدم وتضخم الطحال والكبد والألم البطني في الرضع أو الأطفال الصغار يشير إلى عيب بدئي في عملية تصفية الدقائق الكيلوسية و VLDL ويمكن أن يحدث هذا نتيجة عوز البروتين الشحمي ليباز (المقاسة في البلازما بعد إعطاء حقنة من الهيبارين) أو عوز طليعة C2 تميم البروتين الشحمي ليباز. وإن هذه الشذوذات ذات انتشار أقل من 1-2 في المليون.

## الاضطرابات المتظاهرة في مرحلة البلوغ

يتقوض كلاً من VLDL والدقائق الكيلوسية بالبروتين الشحمي ليباز وهو أنزيم قابل للإشباع ويفضل الدقائق الكيلوسية، لذلك عادة ما تتراكم VLDL أولاً إلى أن تتجاوز مستويات TG 500مغ/دل. وعند المستويات المرتفعة يساهم كلاً من الدقائق الكيلوسية وVLDL في فرط TG ونادراً ما يوصى بإجراء الفحوص لتجديد هذه المساهمة المستقلة لهذين البروتينين الشحميين ويجب الاقتصار على إجراء فحوص البروتين الشحمي ليباز وطليعة C2 على الحالات المتظاهرة في الطفولة ويبدو أن معظم فرط TG في البالغين ينجم عن فرط انتاج VLDL على الرغم من أن عيباً في التقويض هو المسؤول عن جزء من المرض.

وإن فرط TG المتوسط إلى الشديد شائع نسبياً في الرجال والنساء الأكثر من 30سنة. والخلل عادة وراثي ويترافق عادة مع متلازمة استقلابية (المشار إليها سابقاً متلازمة X). ويمكن أن يزداد فرط TG بالسمن وحتى استهلاك الكحول بكميات معتدلة والأستروجينات خارجية المنشأ والأدوية مثل المدرات وحاصرات المستقبلات المقوية للأدرينالين B. وإن الأسباب الشائعة الثانوية هي الداء الكلوي مع البيلة البروتينية وكلا فرط نشاط وقصور الدرق والقشرانيات السكرية خارجية وداخلية المنشأ والسكري نمط 2 ويمكن أن يحدث فرط شديد للTG (مستويات TG تتراوح بين 2000-6000) في المرضى الذين لديهم عوز مزمن بالأنسولين وحماض خفيف جداً. ويمكن تصحيح هذا الاضطراب تماماً بتطبيق الأنسولين . أما فرط TG الحادث في المصابين بحماض كيتوني سكري حاد فعادة ما يكون خفيفاً (مستويات TG -800 250مغ/دل) ويستجيبون أيضاً للأنسولين.

وأن أهمية فرط TG في خطورة الأمراض الوعائية مثار جدل. ولقد أجمعت المعاهد الوطنية للصحة بالتشاور على أن مستويات TG الأقل من 250مغ/دل هي مستويات مقبولة. وإن تلك التي تتراوح بين 250-500مغ/دل على الحدود وفقط القيم الأعلى من ذلك هي غير طبيعية. وبالرغم من ذلك فإن مستويات TG في المجال الطبيعي الأعلى (250-120مغ/دل) هي الأكثر انتشاراً في جمهرات مرضى CHD وضمن هذا المجال تكون العلاقة العكسية بين TGوHDL-C أكثر قوة. وإن لترافق فرط TG والسكري والبدانة وفرط التوتر الشرياني جهوداً كبيرة لشرح دورها المستقل في المرض الوعائي.

## اضطراب شحوم الدم بيتا

يتميز هذا المرض بتراكم بقايا الدقائق الكيلوسية والIDL في المصورة. وينجم عن الاختلاف متماثل اللواقح لنوع التميم e (E2) والذي يرتبط مع LDL بشراهة أقل من التميم E3 وE4 (انظر الشكل 61-1) ويقود هذا إلى عيب في التصفية الكبدية لبقايا الدقائق الكيلوسية وكذلك تقويض غير فعال لـIDL إلى LDL وبشكل أقل شيوعاً يسبب تغاير اللوقاح لنوع من التميم E شكلاً جسمياً قاهراً لاضطراب شحوم الدم بيتا.

ويختلف التميم E2، والذي يحدث بنسبة 12٪ من الأمريكيين. عن التميم E3 الطبيعي و E4 بسبب طفرة مورثية تسبب استبدال حمض أميني وحيد. وتحدث تماثلية اللواقح للتميم E2 بنسبة 1-2 ٪ من السكان، في حين لا يتطور فرط شحوم الدم إلا عند أقلية كنتيجة لهذا الاضطراب. ويحدث فرط شحوم الدم بيتا فقط إذا كان E2 متماثل اللواقح اضطراباً إضافياً مثل قصور الدرق أو فرط TG الدم العائلي وهذا الاضطراب متوقع عند الأشخاص الذين لديهم مستويات مرتفعة لكل من الكولستيرول والTG ويتطلب التشخيص كشف تماثل اللواقح للتميم E2 أو الغنى غير الطبيعي للVLDL بالكولستيرول. وإذا كانت نسبة الكولستيرول إلى الTG في الوالمقاسة بالتبيذ الفائق أعلى من 0.4:1 فإن احتمال وجود اضطراب شحوم الدم بيتا قائم. وإن هذا الشكل من الاضطراب يسبب صفرومات راحية اندفاعية محدبة بالإضافة إلى مرض وعائي محيطي إكليلي. وهذه الحالة تستحق الكشف عنها لأنها شديدة الحساسية لإنقاص الوزن والحميات المنخفضة الكولستيرول والأدوية مثل جيمفبيرزيل وفينوفيبرات ومثبطات الـHMG-COA (الستاتينات).

## فرط شحوم الدم المشترك العائلي

يصف عائلات لديها خليط من اضطرابات شحوم الدم والتي تظهر انعزالها كخلة جسمية قاهرة. ويمكن أن يكون لدى الأفراد المتأثرين مستويات عالية من VLDL وLDL أو كليهما. وربما يكون الشذوذ الأساسي فرط نتاج VLDL والمرضى الذين لا يقوضون شكل فعال من VLDL يتظاهرون فقط بفرط TG. بينما أولئك الذين يحصل لديهم

تقويض فعال جداً يتظاهر لديهم فقط بازدياد مستويات الكولستيرول LDL أما الآخرون فيتظاهرون بارتفاع مشترك للـ (VLDL) والكولستيرول (ميم). وإن التقصي العائلي ضروري للحصول على تشخيص موثوق به ولكن غالباً ما يستخدم هذا الواسم بشكل قليل لوصف تشارك ارتفاع VLDL، LDL وتحدث الاضطرابات بشكل متكرر في مرضى الداء الوعائي الانسدادي وإن المرضى المتأثرون غالباً ما يحتاجون إلى حمية وعدة أدوية خافضة للشحوم للوصول إلى تراكيز شحمية طبيعية.

## آفاق مستقبلية

- التشديد بقوة على المعالجة المبكرة حتى في الارتفاع المعتدل LDL-C مع اختلاف في المقاربات وخصوصاً الستاتين في الوقاية الأولية.
- فهم أفضل لما يدعى بالتأثيرات للستاتين ودوره في تخلخل العظام والخرف
- تطوير تحمل الأدوية لزيادة HDL-C تحسين الطرق للكشف المبكر عن التصلب العصيدي دون بضع والتي تخلق دلائل إضافية المتغيرات

X الفصل 62

# اضطرابات المعادن والبروتينات المعدنية

## داء ويلسون

داء ويلسون أو التنكس الكبدي العدسي عن خلل في اطراح النحاس. وإن تكدس هذا المعدن يسبب ضرراً للعديد من الأعضاء حيث يتأثر الكبد والدماغ أولياً. وهو مرض وراثي يصيب الناس في مختلف العالم بمعدل 1 بال 30000 تقريباً.

### استقلاب النحاس الطبيعي

يعتبر النحاس من العناصر النادرة الضرورية وتتم المتطلبات الفيزيولوجية بالتوازن بين الدخل الحميوي والاطراح الكبدي. ويتناول الانسان 1-5 مع/اليوم ويحوي جسم البالغ على 100-150 مع من النحاس. ويمتص النحاس من الجزء الداني للأمعاء ثم يؤخذ بسرعة إلى الكبد، العضو الأساسي لاستقلاب النحاس، ويلعب الكبد دوراً هاماً في نقل وتخزين وطرح النحاس. ويرتبط أكثر من 95 ٪ من نحاس المصل مع السيرولوبلازمين وهو بروتين بلازمي وافر. وإن دوره نقل النحاس إلى النسيج حول الكبد والتي يشك بها عند استقلاب النحاس الطبيعي في نقص السيرولوبلازمين ويطرح النحاس طبيعياً إلى الطرق الصفراوية بنمط منظم والمتعلق بتركيز النحاس في الكبد.

### الآلية الامراضية

يورث داء ويلسون بصفة جسمية مقهورة ولقد وجدت الطفرات في مرضى داء ويلسون على مورثة معينة ATP7B والتي ترمز الناقل للنحاس ATPasc وينقل هذا البروتين النحاس عبر غشاء الخلية. فعلى سبيل المثال، يعتبر بروتين داء ويلسون أساسي لتصدير النحاس منم الخلايا الكبدية إلى الطرق الصفراوية وينقل نحاس العصارة الخلوية أيضاً بروتين داء ويلسون عبر فجوات الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية حاوياً طليعة السيرولوبلاسمين المصنعة حديثاً. وفي غياب الناقل لا ينقل النحاس وتفرز طليعة السيرولوبلاسمين في الدم حيث يتم تحويلها بسرعة. ولذلك فإن مستويات السيرولوبلازمين المخفضة تعتبر علامة مشخصة مساعدة لداء ويلسون (الجدول 62-1) ويترسب النحاس ببطء في الكبد في داء ويلسون ثم في أعضاء أخرى. وتعتبر المستويات العالية من النحاس عوامل خطورة لتوليد أنماط أكسجينية نشطة، والتي تساهم في الضرر النهائي للعضو. وإن سوء وظيفة الكبد، وهي التظاهرة الأكثر شيوعاً في الطفولة، تهر عادة بعد السنة السادسة من العمر. وتختلف التظاهرات من التهاب الكبد الحاد إلى المزمن والقصور الكبدي المترقي ويكون لدى معظم المرضى دليلاً في خزعة الكبد لبعض التشمع الناتج عن ضرر الاشباع بالنحاس وإن التظاهرات العصبية، في سوء وظيفة النواة القاعدية الجانبية، هي التظاهرات البدئية في أكثر من 60 ٪ من المرضى وتسيطر التظاهرات الباركنسونية باضطراب المقوية والصمل العضلي والرجفان. ويحضر نسب قليلة من المرضى بتغيرات في الشخصية أو اكتئاب أو ضعف معرفي. وكلها تشير إلى آذية القشر المخي بترسبات النحاس. وتترافق موجودات تشمل فقر دم انحلالي (تفاعل كومبس سلبي) وضرر كلوي (تحصي كلوي ومتلازمة فانكوني مع بيلة حموض أمينية وبيلة سكرية). ولقد تم تسجيل لا نظميات قلبية وتحلل العضلات المخططة وألم مفصلي وسوء وظيفة صماوية.

### التشخيص

إن ترافق الاختبارات المخبرية تدعم تشخيص داء ويلسون بقوة كما هو ملاحظ في الجدول 62-1. وسيكون عند المرضى سيرولوبلاسمين منخفض في 95 ٪ من الحالات ولكن يمكن أن يكون لدى البعض مستويات طبيعية لأن السيرولوبلازمين من مرتكسات الطور الحاد حيث يزداد أثناء الالتهاب. وينخفض نحاس المصل ببطء وعادة ما يرتفع نحاس المصل الغير مرتبط مع السيرولوبلازمين. وهنالك دائماً تقريباً زيادة ملحوظة في نحاس المصل < 100 مكغ/اليوم والتي تزداد بالمعالجة الخالبة. وتشير خزعة الكبد عادة إلى تشمع عقدي صغير وتكس عقيدي وتكدس النحاس وزيادة المحتوى النحاسي. وإن حلقة كايزر فليشر، والتي هي ترسبات صفراء بنية إلى خضراء في محيط القرنية، تدعم التشخيص بقوة. ويمكن أن يظهر ال MRI للنوى القاعدية تكسأ أو دليلاً يقترح ترسب النحاس. وإن الاختبارات الجينية متاحة، وعلى الرغم من الحقيقة القائلة بوجود 100 طفرة معروفة فإن مخابر معينة تقدم هذه الخدمة فقط. وفي المجموعات العرقية المختلفة يمكن آن يكون من العملي أن نحدد الطفرات الجينية والتي تؤكد داء ويلسون ونقدم الصائح الجينية الهامة لأعضاء العائلات المتورطة.

### المعالجة

يعبر داء ويلسون اضطراباً وراثياً قابلاً للعلاج. ولذلك، إنه لمن الهام أن نعتبر هذا التشخيص في أي شخص يحضر بتظاهرات أو أعراض

**الجدول 62-1: فحوص النحاس الشخصة في داء ويلسون**

| الاختبار | المستوى في الأصحاء | المستوى في داء ويلسون |
|---|---|---|
| المحتوى الكبدي من النحاس (مكغ/غ من الوزن الجاف) | 10-50 | 100-2000 |
| سيرولوبلاسمين المصل (مغ/دل) | 20-45 | 0-20 |
| نحاس المصل (مكغ/دل) | 70-160 | 25-70 |
| نحاس البول (مكغ/اليوم) | 3-35 | 100-1000 |

كبدية أو للنوى القاعدية أو شخصية غير مفسرة. وإن الهدف من العلاج أن نعيد استقلاب النحاس الكبدي الطبيعي. وإن الحمية الفقيرة بالنحاس تحدد الامتصاص ويجب البدء بالعلاج 1-3 غ من د بنسيلامين مقسمة إلى جرعتين أو أربعة. ويجب وصف البيرودوكسين عند أخذ البنسيلامين. ويجب أن يزداد الفراغ البولي من النحاس 1-5 مغ/اليوم وتتحسن الأعراض خلال 4 أشهر من العلاج وربما نحتاج جرعة منخفضة من البنسيلامين مدى الحياة. والتي يجب ألا توقف فجأة بسبب زيادة خطر انكسار المعاوضة الكبدية الحاد. وبعد جرعة عالية من المعالجة الخالبة يمكن أن نزود الحمية بأسيتات الزنك أو السلفات 150مغ/اليوم لأن الزنك يثبط شبكة امتصاص النحاس بجعل الأمعاء الصغيرة تنتج البروتين الخالب للنحاس الميتيلوثيونين ويطرح النحاس المرتبط مع الميتيلوثيونين من قبل خلايا الامتصاص المعوية. ويمكن أن يعوض التزويد بالفيتامين E المضاد للأكسدة، والمأخوذ بالطعام، بعض الضرر العضوي الناتج عن الأنماط الأكسجينية الفعالة. ويجب أن يتم تحليل البول وتعداد الدم خلال أخذ البنسيلامين.

وقبل البدء بالمعالجة بالبنسيلامين فإنه لمن الهام أن نعطي جرعة اختبار منه لأنه يحرض تفاعلاً مفرط التحسس قوي كفاية لمنع 10٪ من المرضى أن يأخذوا الدواء. ويمكن أن تحدث الحمى والاعتلال الغدي اللمفاوي ونقص التعداد الخلوي والذئبة الحمامية والمتلازمة النفروزية ويعتبر الترينتين البديل العلاجي الموصوف بقوة للبنسيلامين وخاصة عند أولئك ذوي التفاعل مفرط التحسس. وإن زراعة الكبد حتى من متبرعين أحياء يحملون جيناً فعالاً لداء ويلسون قد نجحت في أولئك ذوي الفشل الكبدي المتقدم.

## داء الصباغ الدموي

هو الحالة التي تتسبب فيها مخازن الحديد الكبيرة بالخلل في أعضاء عدة ويمكن أن يكون موروثاً أو ثانوياً (مثلاً. ناتجة عن نقل الدم المتكرر) وفي هذا الموضع نحن مهتمون فقط بالداء الموروث.

### استقلاب الحديد الطبيعي

تحوي وجبة البالغ على 4غ من الحديد وإن أكثر من نصفها على شكل خضاب. ولتحقيق متطلبات الحديد اليومي لتكوين الكريات الحمر.

**الجدول 62-2: مشعرات الحديد عند الأصحاء والمصابين بداء الصباغ الدموي**

| المشعر | مستويات الأصحاء | مستويات الصباغ الدموي |
|---|---|---|
| حديد المصورة (مكغ/دل) | 50-150 | 180-300 |
| السعة الرابطة للحديد الكلية (مكغ/دل) | 250-375 | 200-300 |
| نسبة اشباع الترانسفيرين | 20-40 | 80-100 |
| فيريتين المصورة (نانوغ/مل) | 10-200 | 900-6000 |
| حديد البول بعد اعطاء 0.5غ ديسفيروكسامين | 0-2 | 9-23 |
| حديد الكبد (مكغ/100 مغ من الوزن الجاف | 30-140 | 600-1800 |

وتعاد دورة الحديد في الجهاز الشبكي البطاني. ويمتص الحديد في العفج وتكون كفاية الامتصاص منظمة. لذلك يستجيب العفج لمتطلبات الحديد ويمكن أن يزيد الامتصاص بشكل كافٍ في وقت عوز الحديد. ويفقد 1 مغ من الحديد يومياً كنتيجة للخلايا المنتبذة. وتزداد هذه الكمية مع خسارة دم الطمث والولادة وتزود هذه الخسارة بامتصاص 1-3مغ من الحديد يومياً في الأشخاص العاديين على الرغم من زيادة هذه الكمية في داء الصباغ الدموي.

وإن الكبد هام لتخزين ونقل الحديد فيخزن الحديد على شكل فيرتين في الكبد ويفرز الفرتين من الكبد مرتبطاً بشكل ايجابي مع مخازن الحديد الكبدية. وتفرز الخلايا الكبدية البروتين الناقل للحديد وهو الترانسفرين ويدور مرتبطاً مع الحديد بنسبة 20-40 ٪ تقريباً (الجدول 62-2) وإن الحديد المرتبط مع الترانسفرين هو المخزن الرئيسي للحديد في النسيج خارج الكبدي والتي تحوي مستقبلات الترانسفرين. وبعد أن يتم الالتقام الخلوي لمستقبلات الترانسفرين يتحرر الحديد في الوسط الحامضي في الأوعية داخل الخلوية (باطني) ثم تعاد دورة الترانسفرين ليتحرر على سطح الخلية.

### الآلية الامراضية لداء الصباغ الدموي

هنالك خمسة أنماط وراثية معروفة للداء. وتعرف الأسس الوراثية لأربعة أنماط من هذا الاضطراب وإن كل منتجات الجين المتأثر لها دور في حركة الحديد الخلوي. وفي حالتين ترمز المورثة المسؤولة مستقبلات الفرتين أو الترانسفرين وفي الحالة الثالثة. الشكل الأكثر شيوعاً للداء الموروث. قد ولد اكتشاف الجين تبصراً جديداً في أساس استتباب الحديد. ولقد تم مناقشة الشكل الموروث للداء فقط في هذا المجال.

وإن الشكل الأشيع للداء الموروث ينتج عن خلل في الجين التي ترمز بروتين يدعى HFE ولذلك فإن الاسم HFE يرتبط بداء الصباغ الدموي.

وتقع هذه المورثة قرب MHC المتوضعة على الصبغي 6 مع ملاحظة أن أنماطاً معينة من MHC (مثلاً الضد A3 للكريات البيض البشروية) تورث مع الداء. وإن بروتين HFE شبيه بال MHC والذي يتطلب مرافقة الميكروغلوبيولين B2 ليعمل. وفي حال غياب ال HFE أو الميكروغلوبيولين B2يتطور لدى الفأر تحميل زائد للحديد مشابه لداء الصباغ ويرتبط HFE بقوة إلى مستقبلات الترانسفرين وينظم ألفته لربط الترانسفرين. وإن أكثر من 85 ٪ من المرضى في شمال أوربة لديهم طفرتين تتداخلان مع وظيفة HFE. وتنتج الطفرة الأكثر شيوعاً في المرضى عن استبدال التيروزين بالسيتوزين الطبيعي في الموقع C282Y وتكون هذه الطفرة أكثر تواتراً في شمال أوربة وتشير الموجودات إلى ولع البيض لداء الصباغ. وإن طفرة C282Y توجد عند 1-10 في البيض في الولايات المتحدة. ولذلك فإن 1-400 من البيض يحملون طفرتين منها. وعلى أية حال، فإن سيطرة الداء قريبة من 1-4000. لذلك فإن نسبة قليلة من الناس ذوي الطفرتين سيتطور لديهم الداء. وينتج هذا شرحاً هاماً لماذا تكون القيمة التنبؤية الايجابية لاختبارات الجين منخفضة ولماذا تمتلك الاختبارات الجينية قيمة محدودة في الفحص الماسح. وعلى أية حال فإن الفحص لC282Y أو غيرها من الأليلات الطافرة الشائعة H63D تكون مفيدة عند الأشخاص ذوي التحميل الزائد للحديد لتحديد التشخيص على أنه داء وراثي.

و إن الخلل الأساسي في الداء الموروث هو زيادة امتصاص الحديد الغذائي. وإن زيادة طفيفة في كفاية الحديد الممتص مقرونة بعدم القدرة على افراغه تقود إلى زيادة في مخازن الحديد الكبدية كنتيجة زمنية. وبزيادة هذه المخازن يفرز الكبد فرتين أكثر ويصبح ترانسفرين المصل مشبعاً بزيادة مع الحديد. وتبدي خزعة الكبد زيادة في مخازن الحديد في الخلايا الكبدية المفصولة بخلايا كوبفر. ويمكن أن تقود المخازن العالية من الحديد إلى توليد أنماطاً من الجذور الأكسجينية السامة النشطة وتليف وتشمع.

وتشمل الأعراض الباكرة للداء التعب والوسن والألم المفصلي وعدم الارتياح في الربع العلوي الأيمن وبسبب ازدياد السعة الكبدية للتخزين الآمن للحديد يصل اشباع الترانسفرين جزئياً إلى 100٪ ويترسب الحديد في أنسجة أخرى. وينتج الترسب في الغشاء الزليل التهاب المفاصل المسبب بالحديد. وتتضرر الخلايا بيتا في جزر البنكرياس وينتج عن ذلك الداء السكري الناتج عن عدم كفاية الأنسولين. ويمكن أن يسبب الحديد اعتلال عضلة قلبية حاصر مما يجعله ميالاً للشذوذات في جهاز النقل. وينتج عن ذلك لا نظميات. ويمكن أن ينتج قصور الأقناد التالي لقصور النخامى عنانة وعدم انتظام طمثي وسن يأس مبكر. وإن سوء تلوين الجلد، غالباً البني الرمادي والمشار إليه بالبرونزاج يعد ميزة للداء المتأخر وإن ثلاثية الداء السكري البرونزي والفشل الكبدي الكلاسيكية هي التظاهرة المتأخرة والتي من النادر ملاحظتها اليوم. ويجب أن يناضل الأطباء من أجل تمييز الأعراض المبكرة والأكثر عمومية من التعب والتهاب المفاصل لأن المعالجة يمكن أن تمنع ضرر العضو الدائم.

## التشخيص

في المراحل الباكرة يعتبر فرط الفرتين واشباع الترانسفرين فوق 50٪ هي العلامات الوحيدة للداء (الجدول 62-2) ويتم حساب اشباع الترانسفرين بالعلاقة حديد المصل \ TIBC حيث TIBC السعة الكلية الرابطة للحديد. وتكون قياسات المخابر الحديثة عادة عبارة عن ترانسفرين المصل وتحسب ال TIBC ك 1.4 مرة من مستويات ترانسفرين المصل. وإذا ما ارتفعت هذه القيم بشكل كبير يجب إعادة الفحص بعينة دموية على الريق وتعتبر خزعة الكبد الطريقة الوحيدة لتحديد فيما إذا كان التليف موجوداً أم لا ولتبيان زيادة المحتوى الكبدي من الحديد (الجدول 62-2) (الفحص الذهبي) لتشخيص الداء. ويمكن أن تقدم الفحوص المورثية عند الشخص ذوي مشعرات الحديد المرتفعة التشخيص للشكل الوراثي من الداء. ويجب ألا تستخدم الفحوص المورثية لمسح المرضى ذوي الداء القلبي غير المعروف لأن لها قيمة تنبؤية ايجابية محدودة. ويظهر MRI فائدة في تحديد الحمل الحديدي الكبدي الزائد.

## المعالجة

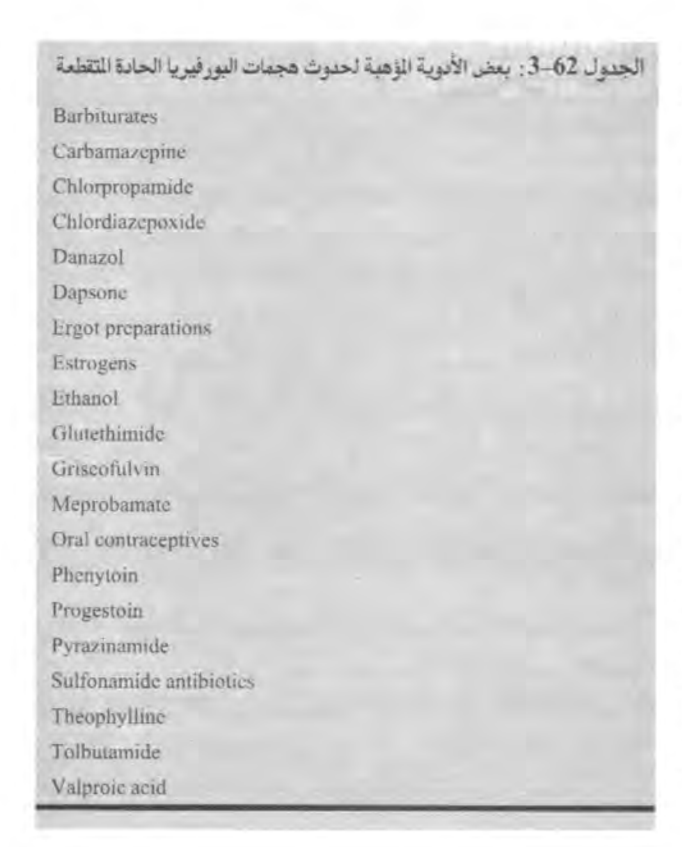
تكون النجاة عند المرضى العرضيين بدون علاج مدة 5 سنوات 10٪ وإن التشخيص الباكر للداء أساسي لأن المعالجة يمكن أن تمنع اختلاطات هامة مثل التشمع وسرطانة الخلية الكبدية. وتبقى التهاب المفاصل المؤكد وقصور الأقناد والتليف الكبدي معندة على العلاج على الرغم من أن العلاج المناسب ذو تقدم بطيء. وتتضمن المعالجة الفصادة لإزالة الحديد من الجسم ويمكن أن تزيد ال 10 سنوات من النجاة عند المرضى ذوي التشمع بنسبة 75٪ ولأن مصدر الحديد الخارجي هو الحمية فإنه لمن الهام أن نزيل تزويد الحديد من وجبة المريض بالداء. ولأن الفيتامين C يساعد على امتصاص الحديد فمن الحكمة أن ننصح بعدم التزود به. ويمكن لوحدة الدم، الحاوية على أكثر من 250 مغ من الحديد، أن تزال أسبوعياً ويتحمل المرضى ذوي التحميل الزائد للحديد الفصادة أسبوعياً لأشهر دون أن يصابوا بفقر الدم. ويجب أن تقاس مشعرات المصل دورياً خلال المعالجة بالفصادة. وتتضمن الأهداف ابقاء الفرتين تحت 50 نغ/مل واشباع الترانسفرين تحت 30٪. وبعد أن يتم تحقيق هذه الأهداف يجب المحافظة على الفصادة 2-5 مرات في السنة لمنع عادة ترسب الحديد. وإنه لمن الهام عند مرضى الداء الكبدي المثبت أن يتجنبوا السموم الكبدية الأخرى مثل الكحول. وينصح المرضى ذوي التحميل الزائد للحديد أن يتجنبوا الطعام البحري والمحار النيئ من المياه الدافئة. ويعتبر الحديد مثبطاً غذائياً للنمو لكائن مثل Vibrio ولذلك فإن مرضى التحميل الزائد للحديد عند خطر زائد لتجثم شديد من المحار النيئ.

# البورفيريا

هي اسم يطلق على مجموعة من الأمراض الموروثة أو المكتسبة والمترافقة مع خلل في تصنيع الهيم. ويعتبر الهيم تميماً أساسياً لتصنيع

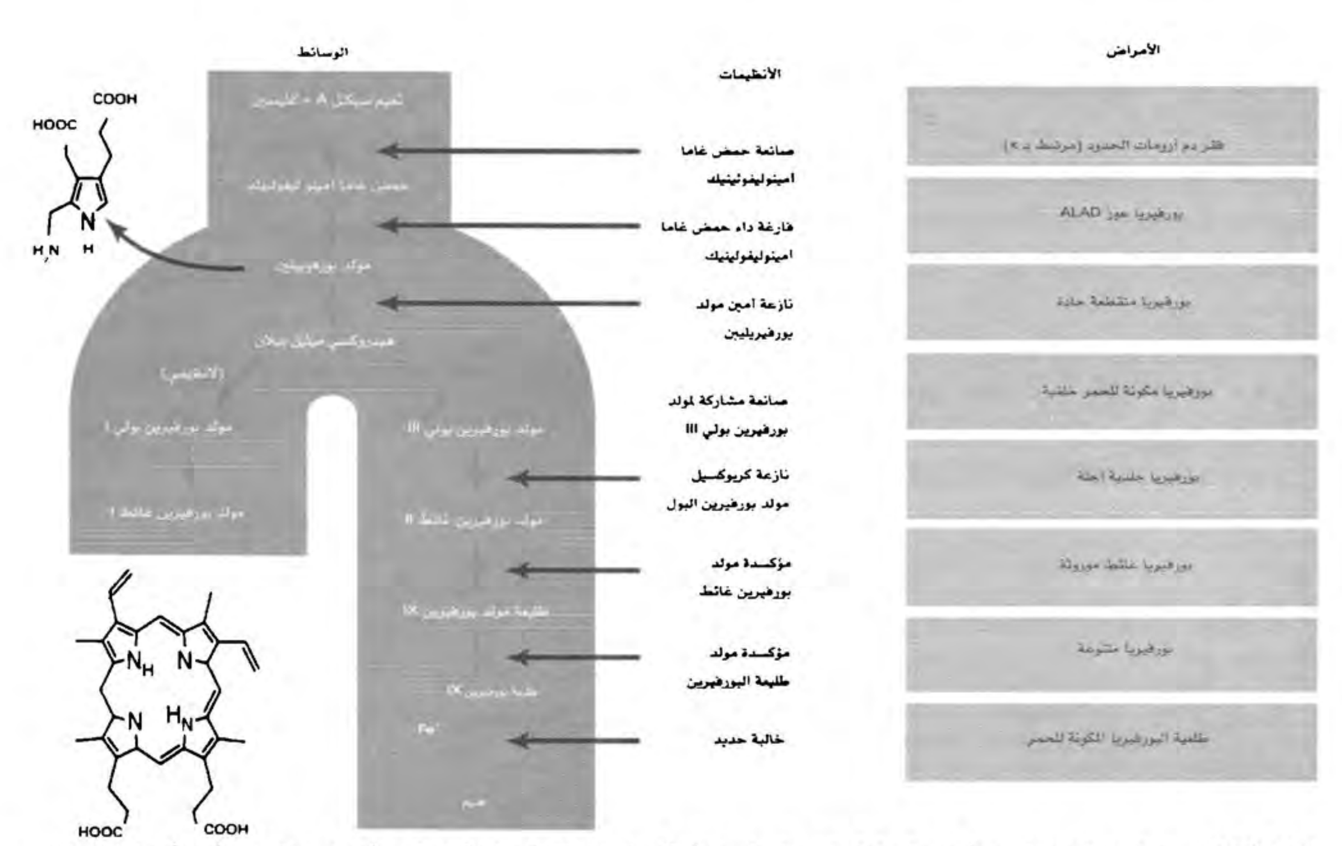
الخضاب ولبروتينات معينـة، تشـمل أنزيمـات السـيتيوكروم p-450 في الكبد. وينتج نقي العظام أكثر مـن 80٪ مـن هيـم الجسـم في الحالـة الثابتة لدعم تكوين الكريات الحمر. وينتج الكبد حوالي 15٪ من الهيم الكلي ولكن تصنيعه يمكن أن يزداد 10 أضعاف. فعلى سـبيل المثـال، سيتصنع الهيم بسبب تعاطي الأدوية التي تحرر الأنزيم الحاوي على الهيم من أجل ازالة السـمية. وإن انتاج تصنـع الـهيم الكبـدي يشـكل الأساس في الملاحظة الهامة أن أدوية معينة تحرض هجمات البورفيريا (الجدول 62-3).

وتنتج البورفيريـا بسـبب عـوز جزئـي لواحـد مـن سـبعة أنزيمـات مسؤولة عن إنتاج الهيم كمـا هـو ملاحـظ في الشـكل 62-1. وتترافق هجمات البورفيريـا مـع ترسـبات لوسـائط كيميائيـة حيويـة في سـبيل تصنيع الهيم والتي تتقدم على عوز الأنزيـم (الشـكل 62-1) وإن بعض هـذه الوسـائط سـام. وإن صنفـا البورفيريـا الكبيـران همـا نقـي العظـام والكبدية. وتعتمـد علـى حسـابات العضـو في التحميـل الزائـد لوسـائط تصنيع الهيم (الجدول 62-4). وتمتلك البورفيريات الكبدية بداية حادة لألـم عصبـي وعـائي ناتجـاً عن ترسـب الوسـائط المبكرة لتصنيـع الـهيم ALA (الشـكل 62-1) وإن زيـادة البورفـيرين، المنتجـة في بورفيريـة نقـي العظم، تتوضع في الجلد وتمتص الضوء. ويسبب هذا حساسية للضياء وينتج تظاهرات جلدية مثل نفاطات التعرض للشمس. ويصـف هـذا المقطـع ثلاثة أنواع من البورفيريـا والتي تعتبر الأكثر شـيوعاً ويشـمل الملامح الكيميائية الحيوية والسريرية لهذه الاضطرابات.



الجدول 62-3: بعض الأدوية المؤهبة لحدوث هجمات البورفيريا الحادة المتقطعة

| |
|---|
| Barbiturates |
| Carbamazepine |
| Chlorpropamide |
| Chlordiazepoxide |
| Danazol |
| Dapsone |
| Ergot preparations |
| Estrogens |
| Ethanol |
| Glutethimide |
| Griseofulvin |
| Meprobamate |
| Oral contraceptives |
| Phenytoin |
| Progestoin |
| Pyrazinamide |
| Sulfonamide antibiotics |
| Theophylline |
| Tolbutamide |
| Valproic acid |




**الشكل 59–1:** سبيل الصنع الحيوي لهيم والأمراض الرتية لاستقلاب البورفيرين إنّ الأنظيمات الثلاثة الأخيرة والأساسية هي أنظيمات المتقدرات أما الأربعة الباقية فهي أنظيمات عصارة. إنّ فقر الدم ذو الأورمات الحديدية المرتبطة بالصبغي الجنسي (X) لا يعتبر كبورفيريا بشكل كلاسيكي.

الجدول 62-4: تصنيف البورفيريات حسب العضو المنتج لطلائع الهيم

| العضو المصدر | البورفيريا | الانتشار | عصبية | جلدية | التحريض بالأدوية |
|---|---|---|---|---|---|
| الكبد | بورفيريا ALA دي هيدراتاز | نادر جداً | + | – | + |
| | بورفيريا حادة متقطعة | 5-10/100000 | + | – | + |
| | بورفيريا جلدية متأخرة | غير محددة ولكنها الأكثر شيوعاً | + | + | + |
| | البورفيريا الوراثية | نادرة | + | + | + |
| | بورفيريا متنوعة | غير نادرة | + | + | + |
| نقي العظم | البورفيريا المكونة للحمر الخلقية | نادرة | – | – | – |
| | طليعة البورفيريا المكونة للحمر | عدة مئات في كل العالم | – | – | – |

## البورفيريا الحادة المتقطعة AIP

تعتبر اضطراباً وراثياً جسمياً قاهراً ينتج عن انخفاض فعالية الأنزيم نازع أمين مولد البروفوبيلين PBG إلى النصف أو أقل. وتحت الظروف العادية فإن نصف فعالية الأنزيم تكفي لمنع البورفيريا وأيضاً فإن أكثر من 90٪ من الناس ذوي نصف فعالية الأنزيم لا يتلقون الهجمات. وإن PBG نازع الأمين هو الأنزيم الثالث في سبيل التصنيع الحيوي للأنزيم (انظر الشكل 62-1). وعندما يتحدد يكون هنالك ترسبات لوسيطين في السبيل قبل هذا الأنزيم ALA,PBG (الشكل 62-1) ويعتبر المستوى العالي لـ PBG في البول خلال الهجمات هي الملمح التشخيصي الرئيسي. ويتحدد التشخيص بوجود عوز في فعالية PBG نازع الأمين في الكريات الحمر.

وكما تشير كلمة حاد ومتقطع فإن الهجمات الحادة متعلقة بالدورية في AIP وإن الموجودات الحادة يمكن أن تكون مثيرة ومهددة للحياة. وإن الألم البطني الذي يعتبر نتيجة للانسمام العصبي ، يكون موجوداً في 90 ٪ من المرضى ذوي الهجمات الحادة. ويمكن أن يكون الألم البطني شديداً كفاية ليستقصى جراحياً من أجل الألم الحاد ويمكن أن يترافق بالغثيان والاقياء واضطراب وظيفة الأمعاء. ويستدل على الاعتلال العصبي بنقص الحس والضعف العضلي والتي يمكن أن تشمل الأعصاب القحفية والتنفسية. وتكون الأعراض الودية عالية وغالباً ما تترافق مع فرط الضغط وتسرع القلب. وتشمل تظاهرات الجملة العصبية المركزية القلق والزورية والاكتئاب والنوبات والافراز غير الملائم للهرمون المضاد للادرار.

ويعاني معظم المرضى من الهجمات البدئية بعد البلوغ وتشمل محرضات الهجمة الأدوية وخاصة تلك التي تنتج جملة السيتيوكروم 450 وتضم الباربيتورات والكاربامازيبين والسلفون أميد (انظر الجدول 62-3) ويمكن لتقليل الحريرات والصيام والجراحة والخمج أن يحرض الهجمات أيضاً.

ويبدأ علاج الـ AIP بالوقاية وإن الخل الحروري الكافي وخصوصاً ماثيات الفحم هامة. وتجنب المحرضات مثل الكحول والأدوية المزعجة أيضاً هامة. وتعتبر المخدرات آمنة للسيطرة على الألم ويمكن أن نستعمل حاصرات بيتا الأدرينالجية للسيطرة على تسرع القلب وفرط الضغط. وإن اعطاء أشكال الهيم وريدياً مثل الهيمتين مؤثرة في خفض استمرارية وشدة الهجمات وربما بتثبيط التصنيع الكيميائي الحيوي للهيم وبذلك تبطل ترسبات الوسائط السامة ALA,PBG

## البورفيريا الجلدية المتأخرة PCT

هي الشكل الأشيع للبورفيريات وتبدي المظهر الرئيسي لها وهي النفاطات المتسببة عن تعرض الجلد للشمس وينتج هذا عن ترسب اليوروبورفيرينوجين والمتعلقة بوسائط تصنع الهيم. والتي تمتص الضوء وتسبب حساسية ضوئية. وإن PCT تنتج عن انفاض فعالية أنزيم نازع كربوكسيل مولد البورفيرين البولي UROD وإن أكثر من ثلاث حالات من أصل أربعة تكون متقطعة. وتكون القصة العائلية سلبية للأقارب المتأثرين ولا تكون هنالك طفرة في المورثة UROD المرمزة للأنزيم. وإن عناصر مثل الهرمونات والكحولية وزيادة تحميل الحديد تكون محرضات. ويحمل العديد من المرضى ذوي التحميل الزائد لحديد وPCT العرضية طفرات على مورثة HFE. وتحدث أغلب الحالات الأخرى لـPCT في الأشخاص متخالفي اللواقح للطفرة في UROD. وفيهم، تحرض محرضات AIP نفسها أعراض PCT. ونادراً، تبدي الحالات الشديدة وراثة جسمية متنحية وليس نتيجة طفرات في UROD.

. تبدأ الـ PCT نموذجياً في مرحلة مبكرة من البلوغ بمظاهر تحت جلدية حويصلات وفقاعات وهشاشة جلدية وتتضمن المعالجة تجنب المثيرات وإزالة أي تواجد للحديد بواسطة الفصادة وإعطاء الهيماتين والكلوروكين للحالات المعندة.

## البورفيريا المكونة للحمر EPP

تنتج EPP عن عوز في الأنزيم الأخير في التصنيع الحيوي للهيم، فيروكيلاتاز. وبسبب هذا الحصر المتأخر في السبيل تتجمع كميات كبيرة من طليعة البورفيرين (انظر الشكل 62-1) وتنتج سلسلة من الأضرار الجلدية الخطيرة كما هو ملاحظ في PCT ويمكن أن يسبب التعرض قصير الأمد للشمس احمرار ووذمة تقترح الوذمة الوعائية.

وتكون الحويصلات والفقاعات أقل شيوعاً من PCT. ويعتبر تجنب الشمس واستعمال واقي شمسي فعال الوقاية الرئيسية. وتكون B-كاروتين معالجة مساعدة والتي يمكن أن تحدد الضرر التأكسدي للتعرض للشمس.

## آفـــــاق مســـــــتقبلية

- مماثلة العوامل التي تحمي الشخص ذو النمط الوراثي الضار بالصحة من تطوير داء الصباغ الدموي وداء ويلسون والبورفيريا. وتطوير الأدوية ومعالجات المقاربة الأخرى والمبنية على هذه المعرفة
- توسيع استراتيجيات المسح الفعالة المبنية على المشعرات البيو كيميائية لداء الصباغ الدموي مع زيادة الناس الذين يدخلون في المعالجة عند المراحل المبكرة لهذا المرض.

X

# الفصل 63
# الاضطرابات الموروثة للنسيج الضام

مة الخارج خلوية ECM والتي تدعى أيضاً النسيج الضام، يوياً لكل النسج والأعضاء. بالاضافة إلى ذلك، يتطلب عدداً من ائف المميزة ECM طبيعية. مثل هجرة الخلايا خلال التكون جنيني ونقل الضوء خلال الزجاج ونشر الأكسجين والنتروجين خلال الوسائد المتاخمة للأربطة والعمود الفقري، مرونة الأربطة، ونقل القوة بوساطة الأوتار. ولذلك فيمكن لأي شذوذ وراثي أو مكتسب لأي من المكونات البيو كيميائية المثية لـ ECM أن يكون لها تأثيرات واسعة وكبيرة على الصحة. وتشمل المكونات الرئيسية آلياف الكولاجين والألياف المرنة والمادة الأساسية غير المتبلورة. وكلها تختلف حسب النسج ومرحلة التطور وان الجينات التي ترمز البناء الأولي والنقل النهائي للتحوير في ندبات الشخص المكونة من ECM تكون متبعثرة في الجينات البشرية. وتعد الطفرات في هذه المورثات أكثر من 200 اضطراباً موروثاً للنسيج الضام. ولقد علمنا اكتشاف السبب والامراضية لهذه الحالات تعاملاً كبيراً حول الوظيفة الطبيعية لـ ECMو لقد تم إثبات العديد من الحالات في الطفولة ولكن بعضها لا يتم تشخيصه حتى المراهقة أو البلوغ.

ويعرض هذا الفصل أربعة من آشيع المجموعات لهذه الاضطرابات والتي تصادف في طب البالغين ويتميز كل واحد منها بملامح في أنظمة أعضاء متعددة والتي تتدرج بشدتها.

## سوء التشكل العظمي OI

إن متلازمات الـ OI غالباً ما تكون نتيجة لطفرات في واحدة أو أخرى من المورثتين اللتان ترمزا سلسلة طليعة الكولاجين والتي تتحد لتكون البروتين الأكثر انتشاراً في الجسم البشري الكولاجين نمط 1 وهو الجزيء الليفي الأصلي ذو النهايتين الكرويتين والوسط المؤلف من الحلزون الثلاثي. وتتزاوج جزيئين من طليعة الكولاجين من a1(1) مع جزيئ من a2(1) حالما تغادر الخلية وتتعدل باتحاد سلاسل داخلية مع هدركسلة متعددة واضافة سكريات وانقسام لجزء من نهاية طليعة الببتيد الأمينية والكربوكسيلية ويعتمد تكوين الكولاجين ذو الحلزون الثلاثي على تكرار ثلاثيات GLy-X-Y حيث تكون X,Y بقايا بولية وهيدروكسيبرولية مسيطرة. وتنظم جزيئات الكولاجين ذو الحلزون الثلاثي في الشخص إلى الليفات لتنتج نمط الارتباط المميز والذي يرى تحت المجهر الالكتروني. لكل آلياف النسيج الضام. وإن العديد من الطفرات التي تسبب اضطرابات الكولاجين الشديدة، سواء النمط 1,2,3، تنتج عن استبدال Gly,X,Y مع حمض أميني يمزق الثلاثية الحلزونية و الذي بدوره يمنع تشكيل الليفات الطبيعية.

وتتضمن جميع أنماط الـ OI ألماً عظمياً ينتج عن انخفاض اللحمة العضوية للعظم وهذا بدوره يقود إلى التضاعفات السريرية لتخلخل العظام متضمنة الكسور. وتتراوح شدة الحالات المتنوعة من الموت حول الولادة إلى التشخيص في المراهقة المتأخرة. ويكون الشكل المعتدل عادة نتيجة انخفاض في تصنيع سلسلة طليعة الكولاجين a(1) بينما يكون الشكل الشديد نتيجة استبدال حمض أميني وحيد والذي يمزق الثلاثية الحلزونية. وإن النتيجة السابقة في انخفاض كمية الكولاجين نمط 1 الطبيعي بينما يسبب الأخير إنتاج الأرجحية لألياف الكولاجين الشاذة و التي تمزق بشدة ECM أو العظم والأنسجة الأخرى.

وإن شكل الـ OI الملاحظ في البالغين يتضمن وبشكل كامن أنسجة متعددة بالإضافة إلى العظم وتشمل العين (الصلبة الزرقاء أو الزرقاء الرمادية) والأذن (فقد السمع) والأسنان (الهشاشة وسوء التلون وحالة معروفة بسوء تكون العاج) (الجدول 63-1) ويتضمن الهيكل نتائج من الكسور والتي تكون سائدة خصوصاً في الطفولة وبعد الاياس، وقامة قصيرة موروثة وسوء تشكل العظم في حال غياب الكسر. وتتركز المعالجة تقليدياً على استجابة للمشاكل بتصحيح عظمي للتشوهات ووضع سفود في نقي العظم للعظم الهش. وإن العوامل التي تثبط البانيات تحت الدراسة لتحسين الكثافة العظمية ومنع المضاعفات.

## متلازمة اهلر دانلوس

تتشارك التغيرات في متلازمة اهلير دانلوس (انظر الجدول 63-1) المختلفة في الجلد والأربطة. وكلها تنتج عن شذوذات سواء في تصنيع الكولاجين أو في الأنزيمات المتورطة في العملية التالية للترجمة لتصنيع الكولاجين وإذا ما تورطت الأربطة فقط فإن التشخيص متلازمة عدم الثباتية أو فرط الحركية، غير EDS، يجب أن تضاف. ويكون جلد المريض في EDS مفرط التمدد ويمكن أن يسحب بعيداً البنى التي تحته ويعود إلى وضعه الأصلي عند تحريره. ويمكن أن تسبب الرضوض الصغرى جروح فالقية. وتسمح المفاصل الصغيرة والكبيرة مفرطة التمدد ويمكن أن تكون غير ثابتة وأكثر المشاكل العظمية

الجدول 63-1: بعض الاضطرابات الموروثة لليفات الكولاجين

| الاضطراب | الوراثة | الخلل الرئيسي | التظاهرات السريرية الكبرى |
|---|---|---|---|
| سوء التشكل العظمي | | | |
| نمط1 | جسمية قاهرة | طفرة COL1A1، COL1A2 | قامة قصيرة و كسور و سوء تشكل العظم و صلبة زرقاء و فقد السمع و سوء تشكل العاج في بعض العائلات. |
| نمط2 | مختلفة ناتجة عن طفرات جديدة | طفرة COL1A1 | كسور رحمية و موت الوليد بسبب الفشل التنفسي |
| نمط3 | جسمية قاهرة<br>جسمية مقهورة | متعددة المورثات | قامة قصيرة و سوء تشكل عظمي شديد |
| نمط4 | جسمية قاهرة | طفرة COL1A1 ، COL1A | كسور أكثر شدة من النمط 1 ولون صلبة طبيعي |
| متلازمة اهلر دانلوس | | | |
| النمط الكلاسيكي | جسمية قاهرة | طفرة COL5A1 | فرط تمدد و جلد هش مع ندبات رقيقة وواسعة وفرط حركية المفاصل |
| النمط الوعائي | جسمية قاهرة | طفرة COL3A1 | تمزق الشرايين الكبيرة والأحشاء والرحم، وجلد هش ومتبدل وسهل التكدم، وفرط حركية المفاصل المتنوعة |
| نمط فرط الحركية | جسمية قاهرة | ؟ | فرط حركية المفاصل و فرط تمدد الجلد المتنوع ولكن المعتدل وندبات شاذة. |

خطورة تشمل خلع الورك الولادي و الجنف الشديد وتمزق الأربطة والعضلات والقدم اليبوسة. ويتعرض بعض مرضى EDS خصوصاً للفتوق.

وإن الشكل الأكثر خطورة لـ EDS هو الشكل الوعائي (النمط 4 في التصنيف القديم) والذي ينجم عن عوز في الكولاجين نمط 3 ولأن هذا الكولاجين هو المكون الرئيسي لـ ECM في جدر الشرايين والرحم والأمعاء يتعرض الناس ذوي متلازمة ED الوعائي لتمزق خطير في هذه الأعضاء. وينقص المعدل المتوقع للحياة إلى النصف ويعتبر الحمل وقت التعرض للهجوم الخاص عند النساء ذوات EDS الوعائي.

وإنَّ المعالجة لكل أشكال EDS هي عرضية بشكل كبير ويمكن أن يستجيب الشكل الحدبي العيني لجرعات عالية من الفيتامين C وينبغي على المرضى ذوي الشكل الوعائي تجنب النشاطات العنيفة وأولئك ذوي الرضوض الفيزيائية ويجب أن تقدم استشارة وراثية لكل المرضى في مرحلة الطفولة.

## متلازمة مارفان

تنتج متلازمة مارفان عن شذوذات في بروتين الفيبرلين -1 الموجود كلياً خارج الخلية. وهو غني بالسيستين ويزن 350 كيلو دالتون ويشكل روابط معكوسة ثنائية الكبريت والتي تعتبر المكون الرئيسي لليفات الدقيقة خارج خلوية. ويشكل مع الالاستين والليفات الدقيقة الألياف المرنة والتي تعطي المرونة لجدر الأوعية والأوتار والوصلات والجلد. وتقوم الليفات الدقيقة بوظيفة هامة أخرى مستقلة عن الالاستين مثل بناء منطقة زون في العين و التي تلصق العدسة إلى الجسم الهدبي، وتزود القوة لأنسجة معينة متضمنة الجلد والجافية وتخدم كمنظم لانتاج السيتوكين خلال التطور. ويرمز الفيبرلين -1 ب FBN1، المورثة الكبرى على الصبغي 15، حيث وجدت أكثر من 400 طفرة تسبب متلازمة مارفان بالاضافة إلى عدد من الحالات التي تشترك بالتظاهرات.

وتورث متلازمة مارفان بنمط جسمي قاهر و إن حوالي 30٪ من الحالات لها آحد الأبوين مصاب وينتج هذا طفرات جديدة والتي تحدث سواء في البيضة أو النطفة. وتؤثر التظاهرات على أعضاء عدة (الجدول 63-2) ويكون المرضى النموذجيين طويلي القامة بشكل غير متناسب مع أذرع و سيقان طويلة. وجنف وتشوه في الصدر الأمامي ولديه قصر بصر وخلع في العدسة/لجسمية وتوسع في جذر الأبهر. وإن الموجودة الأخيرة تجعل الأبهر ميالاً إلى التوسع والذي يزيد من معدلات الوفيات. ويتعرض المرضى أيضاً لاسترواح الصدر العفوي وتوسع القناة العصبية في العضو العجزي القطني والذي يمكن أن يسبب آلماً جذرياً.

ويجب أن يتابع الناس ذوي متلازمة مارفان سنوياً على الأقل بالإيكو الصدري لقياس قطر جذر الأبهر والوظيفة الصمامية. ويحدث قلس الأبهر عندما يتسع الجذر بشكل معتدل ويمكن أن يكون قلس التاجي المضاعفة الهامة لانسدال الصمام الشائع جداً. ويجب أن ينصح المرضى لتجنب التمارين العنيفة و الرياضة التصادمية. وإن العلاج المزمن بحاصرات بيتا الأدرنالجية مثل الاتينولول يؤخر معدل توسع الأبهر وينقص خطر التوسع. وعندما يتوسع الجذر إلى 50 مم عند البالغ فيجب أن يعطى اعتباراً للاصلاح الوقائي للجذر سواء بطعم مركب أو بواحدة من المقربات الجديدة والتي تستبدل الجذر في حين تحافظ على الصمام لأصلي.

وإن فحص FBN1 من أجل الطفرات له فائدة قليلة في تشخيص الحالات المشبوهة لأن الطفرة في هذه المورثة يمكن أن تسبب أيضاً بعض الحالات التي تلتبس غالباً مع متلازمة مارفان مثل النمط MASS

الجدول 63–2: تظاهرات متلازمة مارفان و الاضطرابات المتعلقة بها

| الاضطراب | الوراثة | الخلل الرئيسي | التظاهرات السريرية الكبرى |
|---|---|---|---|
| متلازمة مارفان | جسمية قاهرة | طفرة FBN1 | خلع العدسة الجسمية وقصر بصر و ساد وتوسع جذر الأبهر وتوسع الأبهر وانسدال الصمام التاجي وطول القامة الغير متوازن وتشوه في الصدر الأمامي و جنف وفرط حركية الأربطة وتمدد الجافية واسترواح الصدر. |
| العنكبوتية | جسمية قاهرة | طفرة FBN2 | التقفع الوراثي للأصابع والمرفق والركبة، والجنف وتفتت حلزون الأذن. |
| أم الدم الأبهرية العائلية | جسمية قاهرة | طفرات متعددة FBN1 على loci اثنتين | توسع الأبهر القريب أو البطني تسلخ الأبهر القريب أو الصدري البعيد، وتشوه جدار الصدر |
| النمط MASS | جسمية قاهرة | FBN1، وloci غير معروفة العدد | انسدال الصمام التاجي و قصر بصر و قامة طويلة غير متوازنة تشوه في الجدار الأمامي للصدر و ضمور الأثلام ويمكن أن يكون قطر جذر الأبهر فوق الحد الطبيعي و لكن لا يكون عادة متطوراً. |

(انسدال الصمام التاجي وشذوذ الأبهر تغيرات هيكلية وتغيرات جلدية) وأم دم أبهرية عائلية. وبالاضافة إلى ذلك، فإن البحث في الطفرات مكلف وينجح فقط في 75-80٪ من الحالات بوجود متلازمة مارفان لأسباب غير معروفة. ومع ذلك، يجب على كل مرضى متلازمة مارفان أن يتلقوا نصائح وراثية مفصلة والبعض سيتابع التحليل المورثي لغاية التشخيص قبل الولادة.

فإن كلا النمطين نتيجة طفرة في المورثة ABCC6 والتي تقع على 16p13.1 وترمز البروتين الغشائي القادر على ربط ATP. وكيف أن الطفرة في هذه المورثة تنتج الملامح السريرية فهذا غير واضح. وتركز المعالجة على المقاربات التقليدية للعديد من أنظمة الأعضاء والتي يمكن أن تتأثر.

## الصفرومات الكاذبة المرنة

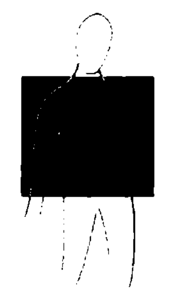
تعتبر الصفرومات الكاذبة المرنة اضطراباً ثانوياً لـ ECM لأسباب معروفة ولكن بآلية مرضية غير واضحة. وإن السمة الامراضية هي تكلس الألياف المرنة ويصبح جدار الشرايين الصغيرة والشرينات قاسياً ومتسمكاً والتي تقود الأوعية المتشكلة إلى ارقاء صعب وتنعكس خاصة على النزف المعدي المعوي وتكون النتيجة الأخيرة في الاقفار الاكليلي والمرض الوعائي المحيطي. وربما ينتج فرط التوتر عن مرض وعائي كلوي، وهو شائع، كما ينخفض النبض المحيطي وغالباً ما يترافق مع العرج. وإن الكسر في الصفيحة المرنة للجلد ينتج صفة آفات (جلد الدجاج المنتوف). أو الصفرومات الكاذبة في أماكن ضغط الثنيات مثل الرقبة والمغبن والحفرة الابطية. ويمكن أن تحدث التغيرات الجلدية باكراً في منتصف المراهقة ويمكن أن يصبح الجلد رخواً وفضفاضاً. وإن الكسر في الغشاء المرن في الشبكية ينتج الخطوط الوعائية. وإن الفقد التدريجي للرؤية في النزوف المجهرية والأوعية الجديدة هي المضاعفة الكبيرة. وتكون العائلات التي تبدي وراثة جسمية متنحية أكثر شيوعاً من تلك التي تخضع لوراثة جسدية سائدة. وعلى أية حال،

### آفاق مستقبلية

- تطوير الفهم للأسس البيو كيميائية والجزيئية للاضطرابات الموروثة للنسيج الضام ودور الاختبارات المخبرية في التشخيص والإنذار.
- فهم أفضل للفعالية طويلة الأمد لجراحة جذر الأبهر المحافظة على الصمام في متلازمة مارفان والحالات الأخرى التي تسبب أم دم الأبهر الصاعد.
- علاج أفضل لأمراض العظم الاستقلابية في سوء تشكل العظم

# القسم XI

# الغدد





# الفصل 64 XI

# المحور الوطائي النخامي

## من الناحية التشريحية:

تزن الغدة النخامية pituitary بين 500-900 ملغ، وتتوضع في قاعدة الجمجمة ضمن السرج التركي sella turcica، ضمن العظم الوتدي sphenoid. ويحدها من الوحشي الجيب الكهفي cavernous، الذي يحتوي على الشريان السباتي والأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس. ويسير التصالب البصري فوق الوجه العلوي لها، ويفصله عنها الغشاء السرجي للأم الجافية dura. ويشكل سقف الجيب الوتدي أرضية السرج التركي. وتشكل ثلثي الغدة ما يسمى بالفص الأمامي، في حين يشكل الثلث المتبقي الفص الخلفي.

تتلقى الغدة التحامية الأمامية توعية دموية غنية، التي تأتي بشكل أساسي من البارزة الأنسية للوطاء hypothalamus عبر الدوران البابي الوطائي النخامي. ويتم نقل الهرمونات الوطائية المحرضة والمثبطة عبر الدوران البابي الوطائي النخامي مباشرة إلى خلايا مختصة في الغدة النخامية الأمامية، حيث تقوم بتنظيم تركيب وإفراز الهرمونات النخامية الموجهة (الشكل 64-1).

إن كل نمط من الهرمونات النخامية الأمامية، وهي الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) وهرمون النمو (GH) والبرولاكتين (PRL) والهرمون الحاث للدرق (TSH)، يتم إفرازه من قبل نمط خلوي نخامي مختص. ويتم إفراز الهرمون اللوتيئيني الموجه للقند (LH) والهرمون المحرض لنمو الجريب (FSH) من نفس الخلايا. تشكل هرمونات GH وPRL وACTH هرمونات عديدة الببتيد، في حين أن FSH وLH وTSH تشكل بروتينات سكرية تشترك بنفس الوحدة الفرعية ألفا في حين تتميز كل منها بوحدة فرعية أخرى خاصة. يتم تركيب الأرجنين فازوبريسين AVP (والذي يعرف أيضا بالهرمون المضاد للإدرار ADH) في النويات فوق البصرية وجانب البطينية في الوطاء وينقل عبر المحاور العصبية الطويلة إلى الفص الخلفي للغدة النخامية (الجدول 64-1)، حيث يتم خزنه ليصبح متوافراً للإفراز عند التحريض. كذلك يتم خزن الأوكسيتوسين في النخامى الخلفية ويتم إفرازه منها.

## الهرمونات النخامية الأمامية الفيزيولوجيا والاختبارات

### هرمون النمو

يتشكل هرمون النمو من ببتيد ذو 191 حمض أميني، مع وزن جزيئي يبلغ 22000دالتون. يتحرض إفرازه بواسطة الهرمون الوطائي المحرض لهرمون النمو GHRH الذي يتألف من 40 و44 حمض أميني، ويتثبط بتأثير السوماتوستاتين الوطائي. تقوم هذه العوامل الوطائية بالارتباط مع الخلايا النخامية الموجهة الجسمية وتنظم إفراز هرمون النمو. يرتبط هرمون النمو مع مستقبلات في الكبد ويحرض إفراز عامل النمو المشابه للأنسولين 1 (IGF-I)، الذي يجول في الدم مرتبطاً مع البروتينات الرابطة، والذي يعتبر IGF-BP3 أكثرها أهمية. يقوم IGF-I بتوسط معظم التأثيرات المحرضة للنمو التي يملكها هرمون النمو. كذلك يقوم هرمون النمو بالتأثير على استقلاب السكريات.

### تقييم احتياطي هرمون النمو:

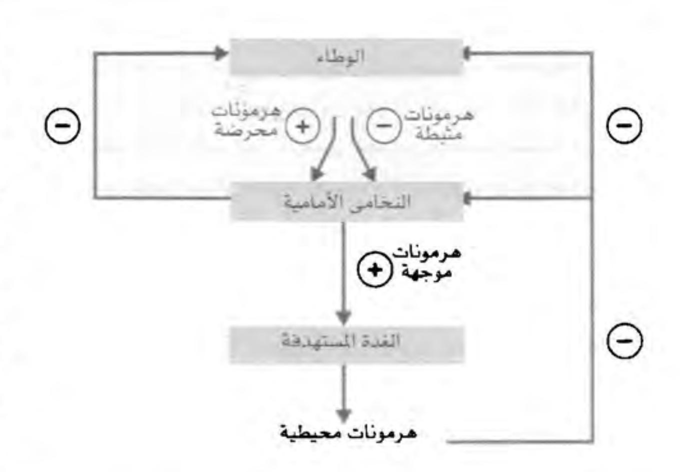
إن الاختبارات المحرضة التي تحرض الموجهات الجسمية ضرورية لتقييم عوز هرمون النمو. لأن المستويات القاعدية لهرمون النمو كثيراً ما تكون منخفضة جداً حتى لدى الأشخاص الطبيعيين. ويعتبر نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين (اختبار تحمل الأنسولين) الاختبار المثالي في تقييم احتياطي هرمون النمو. يتم إعطاء الأنسولين وريدياً بجرعة 0.05-0.15 وحدة/كغ بقصد إنقاص مستوى غلوكوز الدم إلى 50٪ من مستواه البدئي أو إلى مستوى 40 ملغ/دل، مع أخذ عينات متعاقبة من القياس لمستوى هرمون النمو والغلوكوز في المصل. يعتبر نقص سكر الدم محرضاً فعالاً لإفراز هرمون النمو. وتتظاهر الاستجابة الطبيعية بمستوى قمي لهرمون النمو يتجاوز 5 نانوغرام/مل خلال 60 دقيقة. كما يعتبر التسريب المشترك للأرجينين وGHRH ذو حساسية ونوعية مشابهة لنقص سكر الدم المحرض بالأنسولين في تحريض إفراز هرمون النمو. كما أن المستحضرات الفموية للبروبرانولول ول-دوبا (وهي طليعة للدوبامين والنور أدرينالين) تحرض أيضاً إفراز هرمون النمو من الموجهات الجسمية النخامية. وتعتبر الاختبارات باستخدام الأرجينين ول-دوبا والبروبرانولول أكثر أماناً لدى المرضى كبار السن أو المرضى المصابين بآفات عصبية مركزية، مقارنة مع نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين. ويتم إجراء عدة اختبارات لتشخيص عوز هرمون النمو لدى نفس المريض، لأن 90٪ فقط من الأشخاص الطبيعيين يستجيبون بشكل كافٍ لاختبار واحد. ويمكن استخدام مستويات IGF-I كاختبار مسح في عوز هرمون النمو، حيث أن مستويات IGF-I تنتظم بتأثير هرمون النمو. ويعتبر انخفاض مستوى IGF-I مشعراً لعوز هرمون النمو. ويكون نقص مستويات ICF-I استطباباً لإجراء الاختبارات المحرضة لإفراز هرمون النمو.

### اختبارات فرط إفراز هرمون النمو:

يتم إفراز هرمون النمو بنمط نبضي، وتعتبر القياسات العشوائية لمستويات هرمون النمو غير ذات قيمة. كما أن التشمع والجوع والقلق والنمط الأول من الداء السكري والحالة الحادة للمرض يمكن أن تترافق مع فرط إفراز هرمون النمو. وفي جميع الأحوال يعتبر قياس مستويات IGF-I مشعراً مفيداً لفرط إفراز هرمون النمو لأن هذا المستوى لا يتقلب خلال اليوم. وترتفع مستويات IGF-I لدى جميع مرضى فرط إفراز هرمون النمو تقريباً. وهنالك اختبار بسيط ونوعي وعملي لفرط إفراز هرمون النمو يتم فيه إعطاء الغلوكوز فموياً، حيث يؤدي الإعطاء الفموي لـ100 غرام من الغلوكوز إلى كبح مستويات هرمون النمو لأقل من 1 نانوغرام/مل بعد 120 دقيقة لدى المتطوعين

الجدول 63-1: المحور الهرموني النخامي- العضو المستهدف

| الهرمون الوطائي | الخلية النخامية المستهدفة | الهرمون النخامي المتأثر | الغدة المحيطية المستهدفة | الهرمون المحيطي المتأثر |
|---|---|---|---|---|
| المحرضة | | | | |
| *الفص الأمامي للغدة النخامية* | | | | |
| الهرمون المحرر للحاثة الدرقية TRH | الموجهات الدرقية | الهرمون الحاث للدرق TSH | الغدة الدرقية | التيروكسين T4<br>ثلاثي يودو التيرونين T3 |
| | موجهات الحليب | البرولاكتين | الثدي | |
| الهرمون المحرر لهرمون النمو GHRH | الموجهات الجسمية | هرمون النمو GH | الكبد | عامل النمو المشبه بالإنسولين I (IGF-I) |
| الهرمون المحرر لموجهات القند GnRH | موجهات القند | الهرمون اللوتيئيني LH | المبيض<br>الخصيتين | البروجسترون<br>التيستيسترون |
| | | الهرمون المحرض للجريب FSH | المبيض<br>الخصيتين | الأستراديول<br>الإينهيبين |
| الهرمون المحرر للحاثة القشرية | الموجهات القشرية | الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH | الغدد الكظرية | الكورتيزول |
| *الفص الخلفي للغدة النخامية* | | | | |
| الفازوبريسين | | | الكلية | |
| الأوكسيتوسين | | | الرحم، الثدي | |
| المثبطة | | | | |
| السوماتوستاتين | الموجهات الجسمية | GH | | |
| | الموجهات الدرقية | TSH | | |




**الشكل 64-1: التنظيم بالتلقيم الراجع للمحور الوطائي-النخامي-الغدة المستهدفة.**

الأصحاء. وفي ضخامة النهايات، يمكن أن تزداد مستويات هرمون النمو، أو تبقى دون تغيير أو تنخفض (لكن ليس أقل من 1 نانوغرام/مل) بعد إعطاء الغلوكوز الفموي. وتعتبر اختبارات IGF-I والكبت بالغلوكوز الفموي أساسية في التأكيد المخبري لفرط إفراز هرمون النمو لدى مرضى ضخامة النهايات (كما سنشاهد لاحقاً). إن 20-50 ٪ من مرضى ضخامة النهايات يظهرون زيادة عجائبية في إفراز هرمون النمو بعد إعطاء الهرمون المحرر للموجهات الدرقية TRH، والتي عادة ما تثبط إفراز هرمون النمو.

## البرولاكتين

البرولاكتين PRL هو عديد ببتيد مؤلف من 198 حمض أميني وزنه الجزيئي 22000 دالتون، يتم تركيبه وإفرازه من قبل موجهات الحليب lactotrophe في الغدة النخامية. ويخضع إفراز البرولاكتين لتنظيم مثبط مسيطر من قبل الدوبامين الوطائي. مما يؤدي إلى معدل إفراز قاعدي منخفض. وتعتبر TRH وعديد الببتيد المعوي الفعال وعائياً عوامل محررة للبرولاكتين. ويكون إفراز البرولاكتين نوبياً. يؤدي الإستروجين إلى زيادة إفراز البرولاكتين القاعدي والمحرض، في حين أن الستيروئيدات القشرية السكرية والـ TSH تؤدي إلى التقليل من إفراز البرولاكتين المحرض بالـ TRH. تزداد مستويات البرولاكتين خلال الحمل. وبعد الولادة، تؤدي البرولاكتين إلى تحريض إنتاج الحليب. إلا أن استمرار الإرضاع لا يحتاج بالضرورة إلى مستويات عالية من البرولاكتين، وينخفض إفراز البرولاكتين القاعدي في حين يحافظ منعكس المص لدى الرضيع على الاستمرار بالإرضاع.

### تقييم فرط إنتاج البرولاكتين:

تستخدم مستويات البرولاكتين القاعدية في تقييم فرط برولاكتين الدم. ويعتبر وجود مستويات قاعدية لبرولاكتين الدم أعلى من 200 نانوغرام/مل مشعراً قوياً لوجود أورام غدية adenoma مفرزة للبرولاكتين (راجع أورام البرولاكتين فيما بعد).

## الهرمون المحرض للدرق:

الهرمون المحرض للدرق TSH هو هرمون بروتيني سكري ذو وزن جزيئي 28000 دالتون. يتركب ويفرز من قبل الخلايا الموجهة الدرقية في الغدة النخامية. يتحرض إفراز TSH من قبل هرمون وطائي ثلاثي الببتيد TRH. كما أن التأثير التثبيطي للسوماتوستاتين الوطائي يزيد

التأثير الراجع السلبي للهرمونات الدرقية المحيطية على إفراز TSH. يرتبط الـ TSH على مستقبلات في الغدة الدرقية thyroid ويفعل الأدينلات سيكلاز، ويحرض قنص اليود وتركيب وتحرير الهرمونات الدرقية وهي التريوكسين T4 وثلاثي يودو التيرونين T3. وبدورهم، يقوم الـ T4 وT3 بتطبيق تأثير راجع سلبي مثبط على الإفراز النخامي لـ TSH والوطائي لـ TRH.

### تقييم إفراز TSH:

يتم قياس الـ TSH بوسائل عالية الحساسية (وسائل قياس مترية مناعية شعاعية)، والتي يمكن أن تميز وبدقة مستويات منخفضة وطبيعية وعالية لـ TSH. قد ألغت الوسائل العالية الحساسية لقياس TSH الحاجة لأية اختبارات أخرى. ولدى مريض القصور الدرقي hypothyroidism، يشير انخفاض مستوى الـ TSH إلى قصور درقي مركزي (ثانوي) في حين أن ارتفاع المستوى يشير إلى قصور درقي بدئي.

## الهرمون الموجه لقشر الكظر:

الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH هو ببتيد مؤلف من 39 حمض أميني،يتم تركيبه كجزء من جزيء طليعة مؤلف من 241 حمض أميني (هو البروأوبيوميلانوكورتين). والذي ينفصم فيما بعد بتأثير أنزيمي إلى بيتا ليبوتروبين (LPH-) وACTH وببتيد جامع، وببتيد ذو حمض أميني انتهائي في الفص الأمامي للغدة النخامية. من ثم ينفصم الـ ACTH إلى هرمون محرض للخلية القتامينية ألفا ( N-acetyl-ACTH [1-13]) - NH2-[α MSH] وببتيد شبيه بموجه قشر الكظر ( ACTH [18-39])، في حين أن بيتا-LPH ينفصم إلى LPH وبيتا-endorphin.

يقوم الهرمون الوطائي المحرر لموجه قشر الكظر CRH، وبدرجة أقل ADH، بتحريض إفراز الـ ACTH من الخلايا النخامية الموجهة لقشر الكظر. يقوم ACTH بتحريض تركيب وإفراز الكورتيزول من الغدة الكظرية. ويحدث الكورتيزول تأثيراً سلبياً راجعاً على إفراز ACTH وCRH. يتم إفراز ACTH بشكل نبضي ويخضع لتنظيم ليلي نهاري، حيث يصل إلى مستوياته القصوى في الساعات الباكرة قبل الاستيقاظ، ويتلو ذلك انخفاض ثابت حتى أواخر الليل. ويؤدي كلاً من الشدة النفسية والجسدية إلى زيادة إفراز ACTH والكورتيزول. في حين أن الستيروئيدات القشرية السكرية تثبط إفراز ACTH بالإضافة إلى تركيب وتحرير CRH وADH. كذلك يحافظ الـ ACTH على حجم الكظر عبر زيادة تركيب البروتين.

### تقييم إفراز ACTH:

يؤدي الإفراز الزائد لـ ACTH إلى حدوث متلازمة كوشينغ Cushing، والتي يمكن أن تنجم عن ورم غدي نخامي (داء كوشينغ) أو إفراز هاجر منتبذ لـ ACTH (راجع الفصل 66). يؤدي عوز ACTH إلى قصور كظري قشري، مع انخفاض في إنتاج الكورتيزول والأندروجينات الكظرية. يتم تنظيم إفراز الألدوسترون بشكل أساسي عبر محور الرينين - أنجيوتانسين، لذلك يبقى إفراز الألدوسترون سليماً.

**مستويات ACTH القاعدية.** تعتبر القياسات العشوائية لمستويات ACTH القاعدية غير مقبولة بسبب انخفاض نصف عمره في البلاسما والنمط النبضي لإفراز الهرمون. إن تفسير مستويات ACTH في البلاسما يحتاج إلى تقييم مرافق لمستويات كورتيزول البلاسما. وحيث أن ACTH يقوم بتنظيم إفراز الكورتيزول، لذلك تعكس مستويات الكورتيزول في البلاسما الوظيفة الكظرية النخامية الوطائية أفضل ما يمكن. إن وجود مستوى للكورتيزول عند الساعة الثامنة صباحاً أقل من 5 مكغ/دل يشير إلى قصور كظري. ويمكن استخدام مستويات ACTH المقاسة بنفس الوقت في تمييز القصور الكظري البدئي عن الثانوي. تكون مستويات ACTH طبيعية أو مرتفعة في القصور الكظري الناجم عن آفة كظرية بدئية في حين تكون منخفضة أو غائبة في القصور الكظري الثانوي لقصور وطائي - نخامي. كما تفيد مستويات ACTH أيضاً في تحديد سببية متلازمة كوشينغ (راجع الفصل 66).

**تقييم احتياطي ACTH.** يتم إجراء اختبار تحريضي لتقييم كفاية احتياطي ACTH تحت ظروف الشدة. وعند الشك بوجود قصور في الوظيفة الكظرية، يعتبر إجراء هذه الاختبارات مخاطرة شديدة، ويجب مراقبة المرضى بشكل لصيق من قبل طبيب. يؤدي عوز ACTH الطويل الأمد إلى ضمور كظري. لذلك يمكن تقييم حالة ACTH بشكل غير مباشر عبر قياس احتياطي الكورتيزول الكظري. إن إعطاء 250 مكغ من cosyntropin (cortrosyn = [1-24] ACTH صنعي) وريدياً أو عضلياً يؤدي إلى زيادة 7 مكغ/دل أو أكثر في كورتيزول المصل، أو مستويات قمة أكثر من 18 مكغ/دل خلال 60 دقيقة عند الأشخاص الأصحاء. وتشير الاستجابة غير الكافية إلى ضعف في إفراز ACTH النخامي أو قصور كظري بدئي. وهنالك العديد من الدراسات الحديثة التي تشير إلى أن التحريض منخفض الجرعة (1 مكغ) لـ ACTH يؤمن اختباراً أكثر حساسية من الجرعة 250مكغ فوق الطبيعية تلك.

إن اختبار نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين الموصوف سابقاً كمحرض لتحرير GH النخامي يؤدي أيضاً إلى تحريض المحور الوطائي النخامي الكظري. حيث أن الحصول على مستوى قمي للكورتيزول يبلغ 18 مكغ /دل على الأقل أو تضاعف المستوى القاعدي للكورتيزول بعد 30-45 دقيقة من بدء نقص سكر الدم يؤكد وجود احتياطي كافي من ACTH. ويعتبر نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين الاختبار الأكثر دقة وموضوعية في تحديد الاستجابة الإفرازية لـ ACTH تجاه الشدة. ويعتبر هذا الاختبار مضاد استطباب في المرضى كبار السن ولدى المرضى المصابين بآفة دماغية وعائية أو اضطرابات اختلاجية أو آفة قلبية وعائية. ويجب أن يكون الطبيب حاضراً دوماً أثناء إجراء الاختبار. يؤدي CRH المشتق من الغنم (1 مكغ/كغ وريدياً) إلى تحريض مباشر على موجهات القشر في النخامى لإفراز ACTH، مع قمة تحدث خلال 15 دقيقة وقمة أخرى تالية تحدث بعد 30-60دقيقة. إن مرضى القصور الكظري التالي لقصور نخامي لا تحدث لديهم أية استجابة بإفراز ACTH بعد إعطاء CRH. في حين أن القصور الوطائي يؤدي إلى حدوث قمة متأخرة. كما أن المرضى المصابين بأورام غدية في الخلايا النخامية الموجهة للقشر الكظري غالباً ما يظهرون استجابة متسارعة بإفراز ACTH بعد إعطاء CRH، في حين أن الأورام المفرزة لـ ACTH الهاجرة لا تحدث أية زيادة تالية على مستويات ACTH.

**تقييم فرط إفراز ACTH.** إن الأورام الغدية النخامية في الخلايا الموجهة لقشر الكظر في داء كوشينغ أو الأورام الهاجرة المفرزة لـ ACTH تؤدي إلى فرط إفراز ACTH وفرط كورتيزول الدم. وقد تمت مناقشة التشخيص في الفصل 66.

## موجهات القند (LH وFSH):

يتم تنظيم إفراز موجهات القند من LH وFSH عبر الهرمون الوطائي المحرر لموجهات القندGnRH، وهو ببتيد مؤلف من 10 حموض أمينية

يتم إفرازه بشكل نبضي. ويتم تنظيم التثبيط السلبي بالتلقيم الراجع عبر الستيروئيدات المنسلية (الإستروجين والتيستيسترون) والببتيدات (الإينهيبين والأكتيفين). يتم إفراز LH وFSH بشكل نبضي، متوافق ومتزامن مع التحرير النبضي لـ GnRH. إن تحرير GnRH يحدد بدء حدوث البلوغ ويخلق موجات موجهات القند في منتصف الدورة والضرورية للإباضة. تملك الستيروئيدات المنسلية تأثيراً إيجابياً وسلبياً راجعاً على إفراز موجهات القند. كما أن عديد الببتيد المنسلي الإنهيبين، الذي يتم إنتاجه في الخلايا المحببة المبيضية وخلايا سيرتولي الخصيوية، يحدث تأثيراً مثبطاً سلبياً على إفراز FSH، في حين أن الأكتيفين يقوم بتحريض إفراز FSH. يقوم FSH وLH بالارتباط مع مستقبلات موجودة في المبيضين والخصيتين وتحرض إفراز الستيروئيدات الجنسية (بشكل مسيطر LH) بالإضافة إلى تحريض تكون الأعراس (بشكل مسيطر FSH). يقوم LH بتحريض إفراز الستيروئيدات المنسلية من قبل خلايا لايديغ الخصيوية والجريبات المبيضية. وعند النساء، تؤدي موجة LH الإباضية إلى تمزق الجريب ومن ثم تشكل الجسم الأصفر. ويؤدي FSH إلى تحريض تكون النطف في خلايا سيرتولي عند الرجال وتطور الجريبات عند النساء.

### تقييم المحور الوطائي النخامي المنسلي

تختلف مستويات LH وFSH حسب العمر وخلال الدورة الطمثية عند النساء. تكون مستويات موجهات القند قبل البلوغ منخفضة، وترتفع المستويات لدى النسوة بعد سن اليأس. تكون مستويات FSH وLH لدى الذكور نبضية لكنها أقل تموجاً منها عند النسوة. خلال الطور الجريبي من الدورة الطمثية، ترتفع مستويات LH بشكل ثابت، مع تناقص في منتصف الدورة يحرض الإباضة. وترتفع مستويات FSH خلال المرحلة الباكرة من الطور الجريبي، وتنخفض في المرحلة المتأخرة منه، مع قمة في منتصف الدورة تتزامن مع موجة LH. وينخفض كلاً من LH وFSH بعد الإباضة. يتم قياس مستويات FSH وLH عند الرجال على ثلاث عينات مأخوذة بفاصل زمني 20دقيقة، يتوافق مع الإفراز النبضي الطبيعي.

إن تقييم موجهات القند والستيروئيدات القشرية لدى النساء يعتبر أكثر تعقيداً. إلا أن النسوة ذوات الدورات الطمثية المنتظمة والتركيز الطبيعي للبروجسترون المصلي خلال الطور اللوتيئيني نادراً ما يحدث لديهم قصور مميز في موجهات القند. ولدى النسوة المصابات بغياب الطمث، يمكن أن يؤدي قياس المستويات المصلية لـ LH وFSH والإستراديول والبرولاكتين وموجه القند المشيمي البشري hCG إلى التمييز بين (1) القصور المبيضي البدئي، مع ارتفاع مستويات FSH وLH وبقاء مستويات البرولاكتين طبيعية، و(2) فرط برولاكتين الدم، مع ارتفاع مستويات البرولاكتين ووجود مستويات طبيعية أو منخفضة لـLH وFSH والإستراديول أثناء الطور الجريبي، و(3) الحمل، مع إيجابية hCG ومستويات طبيعية أو مرتفعة للبرولاكتين، مستويات طبيعية أو مرتفعة لـ LH ومستويات مرتفعة للإستراديول.

يتم تشخيص عوز موجهات القند بشكل أفضل عبر القياس المتزامن لمستويات موجهات القند في المصل وتراكيز الستيروئيدات المنسلية. يؤدي وجود مستويات منخفضة أو طبيعية لـ FSH وLH مع وجود مستويات منخفضة للتيستيسترون (عند الرجال) أو الإستراديول (عند النساء) إلى تأكيد التشخيص. ويؤدي وجود مستويات منخفضة من الستيروئيدات المنسلية مع وجود مستويات مرتفعة لموجهات القند إلى تشخيص القصور المنسلي البدئي.

## التقييم الشعاعي العصبي للغدة النخامية

يؤدي وجود مظاهر سريرية تقترح سوء وظيفة وطائية نخامية إلى ضرورة إجراء تقييم شعاعي عصبي للوطاء والنخامى من أجل تأكيد وجود وامتداد الآفات. ويجب أن يسبق هذه الدراسات التصويرية تقييماً غدياً صماوياً، لأن حوالي 10٪ من التعداد السكاني الطبيعي يخفي أوراماً غدية مجهرية نخامية غير وظيفية وغير عرضية تكون قابلة للكشف بالتصوير بالرنين المغناطيسي MRI.

يعتبر MRI العملية التصويرية المفضلة لتقييم الآفات الوطائية النخامية. يمكن كشف آفات صغيرة يصل قطرها إلى 3-5 مم عبر إجراء MRI بمستويات سهمية وإكليلية بفواصل 1.5-2 مم. وتستخدم مادة الغادولينيوم الظليلة للمساعدة في تمييز الآفات النخامية الصغيرة عن النسيج النخامي الأمامي الطبيعي.

تعرف الأورام الغدية المجهرية microadenoma بأنها آفات نخامية قطرها أصغر من 10مم. ويمكن أن لا يتم كشف الآفات ذات القطر أقل من 5 مم بالمرنان وقد لا تؤدي إلى تبديل قوام النخامى الطبيعية، في حين أن الآفات التي تكون أكبر من 5 مم يمكن أن تسبب انحرافاً للسويقة النخامية وتحدباً للحافة النخامية العلوية.

وتعرف الأورام الغدية العيانية macroadenoma بأنها آفات نخامية قطرها أكبر من 10 مم. ويتم تمييزها بسهولة عن النسيج النخامي الطبيعي المحيط بالمرنان. ويمكن أن تؤدي إلى حدوث انحراف واضح للسويقة النخامية إلى الجانب المقابل. وكثيراً ما تترافق الأورام التي تتجاوز 15 مم مع امتداد فوق السرج بالإضافة إلى ضغط وتبدل موقع التصالب البصري. ويمكن للمرنان أيضاً أن يظهر الامتداد الجانبي لورم غدي كبير نحو داخل الجيب الكهفي.

تشكل متلازمة السرج الفارغ empty sella السبب الأكثر شيوعاً لسرج ضخم، وتتجم عن انفتاق الغشاء العنكبوتي عبر غشاء سرجي غير مطاوع، سواءً بعد جراحة نخامية أو تشعيع، أو ينجم عن آفة ولادية بدئية.

## الآفات النخامية والوطائية

تعتبر الأورام الغدية النخامية المترافقة مع فرط إفراز هرموني أكثر الآفات النخامية شيوعاً. وتكون التظاهرات السريرية الأبكر عادة هي الأعراض والعلامات المميزة الناجمة عن فرط الإفراز الهرموني. وفيما بعد، إذا كان الورم من ضمن الأورام الغدية العيانية، تبدأ الأعراض الموضعية لضخامة الورم بالظهور، وتتضمن الصداع والاضطرابات البصرية (اضطرابات الساحة البصرية والشفع) وضخامة السرج والقصور النخامي. يمكن أن يحدث فقدان للبصر بشكل مرافق للآفات الوطائية أو النخامية ويتظاهر نموذجياً بشكل عمى شقي صدغي ثنائي الجانب. ويجب إجراء تقييم عصبي عيني، بما فيه دراسة الساحة البصرية. وقد تكون اضطرابات الساحة البصرية العلامة البدئية لأورام نخامية غير مفرزة. ويمكن أن يؤدي امتداد الأورام الكبيرة جانبياً نحو الجيب الكهفي إلى انضغاط الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس وتؤدي إلى شفع أو اضطرابات في حركات

العضلات العينية خارج المقلة. يجب نفي القصور النخامي لدى هؤلاء المرضى، ويجب قياس مستويات البرولاكتين لديهم.

## القصور الوطائي

لدى الأطفال والبالغين الصغار، يعتبر الورم القحفي البلعومي السبب الأكثر شيوعاً للقصور الوطائي. كما أن الأورام البدئية في الجملة العصبية المركزية مثل الأورام الجسرية pinealoma والأورام البشرانية dermoid ونظيرة البشرانية epidermoid تسبب قصوراً وطائياً عند المراهقين. وتتضمن التظاهرات السريرية للأورام التي يمكن أن تحدث قصوراً وطائياً كلاً من فقدان الرؤية، وأعراض ارتفاع التوتر داخل القحف (الصداع والإقياء) وقصور الوطاء (بما فيها فشل النمو) والبيلة التفهة. وتشمل الاضطرابات الوطائية اضطرابات العطش (والتي تؤدي إلى التجفاف أو العطش الشديد وتعدد البيلات) واضطرابات الشهية (والتي ينتج عنها فرط الجوع والبدانة) واضطرابات تنظيم الحرارة والسلوك والوعي (وما ينتج عنه من نعاس وعدم استقرار عاطفي). تعتبر البيلة التفهة diabetes insipidus تظاهرة شائعة للآفات الوطائية ويندر حدوثها في الآفات النخامية البدئية. يتأكد التشخيص بالمرنان. وبسبب حدوث القصور النخامي بشكل متكرر مع آفات وطائية، يجب إجراء تقييم كامل لوظيفة النخامى الأمامية.

يعالج الورم القحفي البلعومي بالاستئصال الجراحي ومن ثم المعالجة الشعاعية. ونحتاج عادة في الأنماط الأخرى من الأورام الوطائية إلى إجراء الخزعة لوضع التشخيص النسيجي قبل الاستئصال الجراحي، لأن بعض هذه الأورام (مثل dysgerminoma) قد يكون حساساً للمعالجة الشعاعية.

## القصور النخامي

ينتج القصور النخامي عن نقص إفراز واحد أو أكثر من الهرمونات النخامية. وتنجم المتلازمة سواءً عن تخرب الغدة النخامية الأمامية أو عن سوء وظيفة الغدة النخامية تالي لعوز عوامل وطائية مثبطة/محرضة تقوم عادة بتنظيم الوظيفة النخامية. يمكن أن ينجم القصور النخامي عن آفات خلقية أو مكتسبة (الجدول 64-2) ويكون القصور النخامي عادة مرضاً بطيئاً غادراً. وقد تؤدي الآفات النخامية إلى فقدان هرمون وحيد أو هرمونات عديدة.

### المظاهر السريرية

**عوز هرمون النمو.** يتظاهر عوز هرمون النمو خلال مرحلة الرضاعة والطفولة بتراجع النمو وقصر القامة وهبوط سكر الدم الصيامي. في حين يمكن أن تتظاهر متلازمة عوز هرمون النمو عند البالغ بزيادة النسيج الشحمي البطني وتراجع القوة وتحمل الجهد، مع كتلة جسمية هزيلة متناقصة وزيادة الكتلة الشحمية، والضعف النفسي الجسمي للمريض. وغالباً ما يكون عوز هرمون النمو عند البالغ مترافقاً مع أعراض أخرى لقصور النخامى الشامل.

**عوز الحاثة الدرقية TSH.** يؤدي عوز الحاثة الدرقية إلى قصور وظيفي وتغيرات في الغدة الدرقية. وتتضمن المظاهر السريرية للقصور الدرقي كلاً من الكسل والإمساك وعدم تحمل البرد وبطء القلب وخسارة الوزن وضعف الشهية وجفاف الجلد وتأخر زمن استرخاء

الجدول 64-2: سببية القصور النخامي

| نمط الآفة | السبب |
|---|---|
| خلقية | سوء تصنع غشائي بصري |
| | متلازمة Prader-Willi |
| | متلازمة Lourance-Moon-Biedl |
| | عوز معزول لهرمون أو عامل تحرير في النخامى الأمامية. |
| ورمية | أورام نخامية |
| | أورام غدية مفرزة |
| | أورام غدية غير مفرزة |
| | أورام وطائية |
| | الورم القحفي البلعومي |
| | الروم العجائبي |
| | الورم الجسري |
| | الورم البشراني |
| | الورم نظير البشراني |
| | الورم الدبقي |
| | اللمفوما |
| | الورم السحائي |
| | السرطانات النقائية |
| ارتشاحية | داء الهيموكروماتوز |
| | الهستيوسايتوز من نمط خلايا لانغر هانس |
| | الساركوئيد |
| | السرطانة الانتقالية (ثدي وقصبات) |
| | الداء النشواني amyloidosis |
| إنتانية | التدرن |
| | الفطور |
| | الإفرنجي |
| رض | الرض والنزف القحفي |
| فيزيائي | الإشعاعات المؤينة |
| | قص السويقة |
| | الجراحة |
| وعائية | التنخر النخامي بعد الولادة (متلازمة شيهان). |
| | السكتة النخامية |
| | أم الدم السباتية |

المنعكسات. ويمكن تمييز القصور الدرقي الثانوي عن البدئي عبر وجود مستويات منخفضة لـ TSH جائلة في الدوران مع وجود مستويات منخفضة للهرمون الدرقي.

**عوز موجهات القند.** يؤدي القصور المنسلي من منشأ مركزي خلال الطفولة إلى فشل الدخول في البلوغ الطبيعي. حيث يتأخر نمو الأثداء عند الفتيات وينقص مقدار شعر العانة والإبط، ويحدث لديهن غياب طمث بدئي. وعند الصبيان، يبقى القضيب والخصيتين صغار الحجم ويكون شعر الجسم خفيفاً ومتناثراً. تعتبر الهرمونات الجنسية ضرورية لإغلاق المشاش في العظام الطويلة. لذلك، في حالات عوز موجهات القند المعزول، يستمر النمو (مع بقاء هرمون النمو سليم) بسبب فشل التحام المشاشات، مما يؤدي إلى مراهقين طوال القامة مع نسب تماثل المخصيين (نسبة القسم العلوي إلى السفلي أقل من 1/1). وعند النساء البالغات، يتظاهر القصور المنسلي بضمور الثديين وفقدان

شعر العانة والإبطين، وغياب طمث ثانوي. ويتطور لدى الرجال المصابين بقصور منسلي ضمور في الخصيتين وتناقص الطاقة الجنسية وعنانة وفقدان شعر الجسم.

**عوز ACTH.** يؤدي عوز ACTH إلى قصور كظري، وينتج عنه الكسل والضعف والغثيان والإقياء والتجفاف وهبوط التوتر الانتصابي والسبات، وفي حالة عدم تقديم العلاج، تنتهي الحالة بالوفاة.

**عوز ADH (الفازوبريسين).** يحدث عوز الفازوبريسين في حالات قصور النخامى الخلفية ويؤدي إلى بيلة تفهة مع تعدد بيلات وعطش شديد وبيلة ليلية.

### التشخيص

لقد تمت مناقشة تشخيص عوز الهرمون النخامي سابقاً عند دراسة كل هرمون على حدة.

### المعالجة

يجب أن يتلقى مرضى قصور النخامى الشامل إعاضة كافية من التيروكسين والستيروئيدات القشرية السكرية والستيروئيدات الجنسية المناسبة. ويجب أن يتم إعطاء الأطفال المصابين بقصر القامة الناجم عن عوز هرمون النمو معالجة معيضة لهذا الهرمون. ويتم حالياً تقييم فعالية وسلامة المعالجة المعيضة لهرمون النمو عند البالغين الذين يصابون بعوز هرمون النمو. تؤدي المعالجة بالتيستيسترون عند الرجال إلى استعادة الطاقة الجنسية وقدرة الإنجاب، ونمو شعر الجسم، والقوة العضلية. كما تؤدي المعالجة المعيضة بالأستروجين عند النساء إلى الحفاظ على الصفات الجنسية الثانوية ومنع حدوث نوبات التوهج الحارة. كما يمكن إعطاء موجهات القند البشرية وhCG عضلياً أو إعطاء GnRH تسريباً وريدياً لإحداث الإباضة. وعند المرضى المصابين بعوز مشترك لكل من TSH وACTH، يجب تعويض الستيروئيدات القشرية السكرية قبل التيروكسين، لأن التيروكسين يمكن أن يثير القصور الكظري وقد يسبب قصوراً كظرياً حاداً.

## أورام النخامى

تتضمن النخامى خمسة أنماط خلوية، وكل منها (لوحده أو بالمشاركة مع نمط آخر) يمكن أن يعطي منشأ لورم نخامي غدي، والتي تفرز هرمونات مميزة للنمط الخلوي الخاص. يمكن أن تكون الأورام النخامية أيضا غير وظيفية، ومثل هذه الأورام لا تفرز هرمونات فعالة حيوياً، لكنها يمكن أن تفرز وحدة فرعية ألفا الشائعة في الهرمونات البروتينية السكرية. تعتبر أورام البرولاكتين هي النمط الأكثر شيوعاً من الأورام النخامية المفرزة. عادة ما تكون الأورام النخامية تنشؤات سليمة. وهنالك بعض الدراسات حول وجود سرطانات نخامية مع انتقالات بعيدة.

يتم تشخيص الأورام النخامية المفرزة عادة عن طريق مجموعة من العلامات والأعراض الناجمة عن فرط إفراز الهرمون النخامي الموجه النوعي. تؤدي الأورام الغدية المفرزة لهرمون النمو إلى ضخامة نهايات، في حين تؤدي الأورام المفرزة للبرولاكتين إلى غياب طمث وغياب الحليب عند النساء وقصور جنسي عند الرجال، أما الأورام الغدية المفرزة لـ ACTH فتؤدي إلى حدوث داء كوشينغ. يمكن للأورام الغدية النخامية الكبيرة (مفرزة أو غير مفرزة) أن تؤدي إلى علامات وأعراض ناجمة عن الضغط على البنى المجاورة. ويعتبر الصداع عرضاً متكرراً، وعادة ما ينجم عن الضغط على الغشاء السرجي. وعند امتداد الورم إلى المسافة حول السرج، قد ينضغط التصالب البصري، مما يؤدي إلى عمى شقي صدغي ثنائي الجانب أو ضعف صدغي ثنائي الجانب علوي. ويؤدي الامتداد الجانبي نحو الجيب الكهفي إلى حدوث آلام عينية أو شفع أو انسدال جفني نتيجة لسوء عمل الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس. ويؤدي انضغاط النسيج النخامي السليم المحيط بالورم النخامي المتضخم إلى نقص إفراز واحد أو أكثر من الهرمونات النخامية الموجهة، مما يؤدي إلى ظهور أعراض وعلامات القصور النخامي. وتؤدي الآفات النخامية المخربة إلى فقدان الهرمونات، والذي يتبع نظاماً خاصاً: في البدء هرمون النمو، ويتلوه LH وFSH، ومن ثم TSH وACTH.

## الأورام المفرزة للبرولاكتين

من ضمن الأورام المفرزة للبرولاكتين، تعتبر الأورام المجهرية هي النمط الأكثر شيوعاً عند النساء، في حين أن الأورام العيانية تكون أكثر شيوعاً عند الرجال. يؤدي فرط برولاكتين الدم عند النساء إلى حدوث قصور منسلي ناجم عن قصور موجهات القند، والذي يؤدي إلى عوز الإستروجين. تكون مستويات موجهات القند عادة طبيعية في المصل وتنخفض مستويات الستيروئيدات الجنسية. يؤدي البرولاكتين إلى تثبيط النمط النبضي في إفراز موجهات القند ويثبط تموج LH في منتصف الدورة، مما يؤدي إلى اللاإباضة. وعند الرجال المصابين بفرط برولاكتين الدم، تكون مستويات التيستيسترون عادة مثبطة.

### المظاهر السريرية

بغض النظر عن سبب فرط برولاكتين الدم، تكون المظاهر السريرية واحدة. وكثيراً ما يتم تمييز الأورام المفرزة للبرولاكتين بشكل أبكر عند النساء، اللواتي تصبن باضطرابات طمثية وعقم. بالمقارنة مع الرجال، الذين يصابون بتناقص القدرة الجنسية والعنانة.

يحدث لدى حوالي 90٪ من النساء المصابات بفرط برولاكتين الدم غياب للطمث وغياب للحليب أو عقم. وإذا بدأ ظهور الورم قبل بداية الطمث، يمكن أن تصاب المراهقات بانقطاع طمث بدئي. تعتبر الأورام المفرزة للبرولاكتين مسؤولة عن 15-20٪ من انقطاع الطمث الثانوي. وتترافق اللاإباضة مع حدوث العقم. ويمكن لانقطاع الحليب أن يسبق أو يرافق أو يتلو الاضطرابات الطمثية، وقد لا يكون واضحاً سريرياً، وقد يكشف فقط خلال فحص الثدي.

قد يؤدي عوز الأستروجين إلى حدوث آلام عظمية وجفاف مهبلي ونوب توهج وفرط تهيج. يحرض البرولاكتين إنتاج الأندروجنيات الكظرية، وقد يؤدي فرط الأندروجنيات إلى زيادة الوزن والشعرانية. ويمكن أن يترافق فرط برولاكتين الدم مع القلق والاكتئاب.

يصاب الرجال عادة بفقدان القدرة الجنسية والعنانة نتيجة للقصور المنسلي. وغالباً ما يتأخر ربط هذه الأعراض مع حالة ورم نخامي مفرز للبرولاكتين، الأمر الذي يؤدي إلى تأخير متكرر في التشخيص حتى ظهور علامات الإصابة البصرية والصداع والقصور النخامي.

### التشخيص

هنالك العديد من الحالات الفيزيولوجية (مثل الحمل والشدة وتحريض الحلمة) وبعض الأدوية المعينة (الفينوتيازينات، الميتيل دوبا، السيميتيدين، الميتوكلوبراميد) وبعض الحالات المرضية (القصور الدرقي، القصور الكلوي المزمن، آفات جدار الصدر) التي تؤثر على

إفراز البرولاكتين. هذه الحالات يمكن أن تترافق مع ارتفاع معتدل بمستويات برولاكتين الدم. لكن وجود مستويات قاعدية للبرولاكتين في الدم تتجاوز 200نانوغرام/مل يشير عادة إلى ورم مفرز للبرولاكتين. ويجب تأكيد التشخيص بالمرنان.

### المعالجة

تؤدي المعالجة الطبية بمشابه للدوبامين (البروموكريبتين أو الكابيرغولين) إلى استعادة الوظيفة النسلية والقدرة على الإنجاب لدى الغالبية العظمى من المرضى. ويؤدي مشابه الدوبامين إلى انكماش الورم لدى مقدار كبير من مرضى الأورام الغدية العيانية. وتستطب الجراحة عبر الوتدي لدى مرضى الاضطرابات في الساحة البصرية أو الأعراض العصبية ولدى المرضى الذين لا يتحملون العلاج الدوائي.

## ضخامة النهايات والعملقة

يؤدي فرط إفراز هرمون النمو في مرحلة الطفولة إلى حدوث العملقة gigantism، في حين يؤدي ذلك عند البالغين الذين التحمت لديهم المشاشات إلى حدوث ضخامة النهايات acromegaly مع فرط نمو موضع للعظام في نهايات الأطراف. غالباً ما يكون فرط إفراز هرمون النمو ناجماً عن ورم غدي نخامي مفرز لهرمون النمو. وقد تم وصف حالات إفراز هاجر منتبذ لهرمون النمو من أورام معثكلية أو ثديية أو رئوية. قد يحدث إفراز منتبذ هاجر لـ GHRH في أورام خلايا الجزر المعثكلية والكارسينوتيد القصبي أو المعوي. ويتظاهر كل من GH وGHRH المنتبذ سريرياً بضخامة النهايات. لكنه نادر جداً.

### المظاهر السريرية

تعتبر المظاهر السريرية لضخامة النهاية غادرة، وقد تستغرق عدة سنوات لتعطي مظاهر تفيد في التشخيص. تؤدي عدم معالجة ضخامة النهايات إلى زيادة معدلات الإمراضية والوفيات في المراحل المتأخرة من المرض. وتعتبر ضخامة نهايات الأطراف المظهر السريري الأكثر كلاسيكية، ويتظاهر بزيادة عرض اليدين والقدمين وخشونة ملامح الوجه. تتضخم الجيوب الوجهية مؤدية إلى تشكل حواف بارزة فوق الحجاج. وينمو الفك السفلي للأسفل والأمام مؤدياً إلى بروزه وزيادة المسافة بين الأسنان. ويزداد قياس الخاتم والقفازات والأحذية نتيجة لضخامة النسيج الرخو في اليدين والقدمين. وتترافق التبدلات في العظام والنسج الرخوة مع تظاهرات غدية صماوية واستقلابية وجهازية (الجدول 64-3).

### التشخيص

يقوم IGF-I بتوسط التبدلات الكلاسيكية في نهايات الأطراف التي تحدث في ضخامة النهايات، وترتفع مستوياته لدى كل مرضى ضخامة النهايات عملياً. ويتم الحصول على تأكيد كيميائي حيوي عبر قياس مستويات هرمون النمو بعد ساعتين من إعطاء مقدار فموي من الغلوكوز. ويساعد مرنان الغدة النخامية في تحديد موضع الورم وتقييم حجمه. وأكثر من 90٪ من مرضى ضخامة النهايات يكون حجم الأورام لديهم أكبر من اسم. وعند عدم كشف كتلة نخامية، يجب التفكير بمصدر خارج نخامي لـ GH أو GHRH المنتبذ، وإجراء دراسات تصويرية للصدر والبطن.

الجدول 64-2: المظاهر السريرية لضخامة النهايات

| التبدلات | التظاهرات |
|---|---|
| التبدلات الجسمية | |
| تبدلات نهايات الأطراف | ضخامة اليدين والقدمين |
| التبدلات العضلية الهيكلية | الآلام المفصلية |
| | بروز الفك السفلي |
| | سوء الإطباق |
| | متلازمة نفق الرسغ |
| | اعتلال العضلات الدانية |
| التبدلات الجلدية | التعرق |
| التبدلات الكولونية | البوليبات |
| | السرطانة |
| التبدلات القلبية الوعائية | اعتلال العضلة القلبية |
| | ارتفاع الضغط الشرياني |
| الضخامات الحشوية | اللسان |
| | الدرق |
| | الكبد |
| التبدلات الصماوية الاستقلابية | |
| التكاثر | اضطرابات طمثية |
| | انقطاع الحليب |
| | تناقص القدرة الجنسية |
| استقلاب السكريات | نقص تحمل السكر |
| | الداء السكري |
| الشحوم | فرط الشحوم الثلاثية في الدم |

### المعالجة

تعتبر الجراحة المجهرية عبر الوتدي المعالجة البدئية المفضلة، وتؤدي إلى تراجع سريع في مستويات هرمون النمو مع تناقص معدلات الإمراضية الجراحية. وتكون نسب الشفاء متناسبة مع حجم الورم قبل العمل الجراحي، وتصل إلى معدلات نجاح تبلغ 90٪ لأورام ذات حجم صغير أو متوسط (<2سم). وتعتبر المعالجة الشعاعية طريقة فعالة في إنقاص معدل فرط إنتاج هرمون النمو، لكن الوقت المطلوب ليبدأ تأثيره قد يطول لأكثر من 20سنة، وتكون نسبة حدوث القصور النخامي عالية. تشمل المعالجة الطبية عادة استخدام مشابهات السوماتوستاتين، لأن البروموكريبتين (وهو مشابه للدوبامين) يكون فعالاً في كبت هرمون النمو عند أقلية فقط من مرضى ضخامة النهايات. يعتبر الأوكتيرويد أسيتات (مشابه للسوماتوستاتين طويل الأمد) فعالاً جداً في إنقاص مستويات هرمون النمو وIGF-I إلى الطبيعي لدى الغالبية العظمى من مرضى ضخامة النهايات المعالجين به، وقد أشير في بعض الدراسات إلى أنه يؤدي إلى انكماش الورم في بعض الحالات. يتم إعطاء هذا الدواء عبر الحقن تحت الجلد ثلاثة مرات يومياً. ونحتاج إلى معالجة مستمرة. وتشمل التأثيرات الجانبية هنا كلاً من الإسهال ونوب المغص البطني وتطبل البطن وتشكل الحصيات المرارية غير العرضية. وقد تمت الموافقة على مستحضر مخزن يعطى عضلياً بجرعة شهرية من أجل السيطرة على فرط إفراز هرمون النمو في ضخامة النهايات.

## الأورام النخامية المفرزة لـ ACTH

لقد تمت مناقشة هذه الأورام في الفصل 66.

## الأورام النخامية المفرزة لموجهات القند

تعتبر الأورام النخامية المفرزة لموجهات القند نادرة وتشاهد بشكل رئيسي لدى الرجال. وتكون الغالبية العظمى من الأورام كبيرة عند اكتشافها وتفرز FSH فقط بشكل مفرط. يتظاهر المرضى عادة بأعراض وعلامات الضغط الموضعي، مثل الإصابة البصرية. وقد يتظاهر المرضى أيضاً بقصور منسلي مع مستويات طبيعية أو منخفضة من التيستيسترون أو تعداد نطاف طبيعي أو منخفض. وينجم ذلك عن التأثيرات المثبطة للمستويات العالية من موجهات القند (FSH وLH) بشكل مزمن على الخصيتين. وفي حالات نادرة يمكن لفرط LH أو يحرض مستويات التيستيسترون.

يعتبر الاستئصال الجراحي للأورام النخامية المفرزة لموجهات القند العلاج البدئي المعتاد. لكن المرضى غالباً ما يكونون بحاجة لعلاج شعاعي تالي بغرض السيطرة على فرط إنتاج LH وFSH بشكل كافي.

## الأورام النخامية المفرزة للحاثة الدرقية

يعتبر هذا النمط من الأورام نادراً جداً ويتظاهر بفرط نشاط درقي وسلعة درقية ومستويات مرتفعة من TSH غير متناسبة مع وجود مستويات عالية من الهرمون الدرقي. وعادة ما تكون الأورام المفرزة لـ TSH من نمط عديد الهرمونات، وتفرز بالإضافة إليه كلاً من هرمون النمو والبرولاكتين والوحدة الفرعية ألفا من الهرمون البروتيني السكري. في البدء يتم إنقاص حجم الكتلة الورمية بالجراحة. وعادة ما تكون هذه الأورام مقاومة للإزالة، الأمر الذي يتطلب إجراء عدة عمليات جراحية أو جرعات متعددة من المعالجة الشعاعية. وقد تبين أن الأوكتيرويد أسيتات (مشابه للسوماتوستاتين) قد يفيد في إنقاص إفراز TSH لدى المرضى المصابين بهذه الأورام كما يؤدي إلى انكماش الورم في بعض الحالات. وقد نحتاج إلى تطبيق اليود المشع 131 أو الجراحة لإنقاص الحجم الدرقي بغرض السيطرة على الانسمام الدرقي.

# الغدة النخامية الخلفية

تقوم الغدة النخامية الخلفية بإفراز هرمون ADH وهرمون الأوكسيتوسين. تتركب هذه الهرمونات ضمن النويات الوطائية فوق البصرية وحول البطينية في أجسام الخلايا العصبية التي تمتد من الوطاء إلى النخامى الخلفية. يتشكل الـ ADH من ببتيد تساعي من النمط D -1084 مع بنية حلقية وارتباط ثنائي الكبريت، ويساهم في تنظيم توازن الماء ويعتبر مقبضاً وعائياً فعالاً. يرتبط ADH مع مستقبلات على الأنابيب الكلوية، ويزيد نفوذية الغشاء اللمعي لظهارة الأقنية الجامعة للماء، وبالتالي يسهل عود امتصاص الماء وتكثيف البول. ويؤدي التأثير الأعظمي لـ ADH إلى حجم صغير من البول المكثف مع حلولية عالية (تصل حتى 1200 ميلي أوسمول/ كغ). ويؤدي عوز الـ ADH إلى حجم كبير جداً من البول الممدد جداً (ينخفض حتى 100 ميلي أوسمول/كغ). وبالإضافة إلى تأثيراته الأنبوبية الكلوية، يرتبط الـ ADH أيضاً مع مستقبلات شريانية محيطية، ويؤدي إلى تقبض وعائي وبالتالي زيادة في ضغط الدم. لكن يوجد تأثير معاكس للتأثير الرافع لضغط الدم الذي يحدثه ADH وهو أن ADH نفسه يؤدي إلى بطء قلبي وتثبيط الفعالية العصبية الودية.

يؤدي عوز الـ ADH أو عدم حساسية الكليتين لتأثير الـ ADH إلى حدوث البيلة التفهة، والتي تتظاهر بتعدد بيلات وعطش شديد. يؤدي الإفراز غير المناسب لكميات كبيرة من ADH إلى حدوث متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH) ويسبب حالة نقص صوديوم الدم.

يتشكل الأوكسيتوسين من ببتيد تساعي من النمط D-1007 مع بنية حلقية وارتباط ثنائي الكبريت، ويؤدي إلى تقبض العضلات الملساء الرحمية.

## البيلة التفهة

يمكن للبيلة التفهة أن تكون من منشأ مركزي (عصبي) حيث يكون هنالك قصور في إفراز المقادير الكافية من الهرمون المضاد للإدرار ADH من الفص الخلفي للنخامى. أو تكون من منشأ كلوي ينجم عن قصور الكليتين في الاستجابة للمقادير الكافية من الـ ADH الجائل في الدوران. وبغض النظر عن السبب، يتظاهر المرضى بأعراض تعدد البيلات وإطراح مقادير عالية من البول الممدد. ويؤدي ذلك إلى حدوث تجفاف خلوي وخارج خلوي، وتحريض العطش. الأمر الذي يؤدي إلى العطش الشديد. إن الأسباب المركزية للبيلة التفهة تكون مختلفة كلياً عن أسباب البيلة التفهة الكلوية (الجدول 64-4). وهنالك العديد من أسباب القصور النخامي (خاصة تلك التي تصيب الوطاء) تكون مسببة أيضاً لبيلة تفهة.

### التشخيص التفريقي

يجب تمييز البيلة التفهة (مركزية أو كلوية) عن العطش الشديد البدئي، وهو اضطراب إجباري للعطش يقوم فيه المرضى بشرب فائض يصل حتى 5-10 لتر من الماء يومياً. ويؤدي إلى انخفاض إفراز الـ ADH وبالتالي حدوث البيلة. وأحد المظاهر السريرية المميزة المتوفرة هنا هي أن مرضى البيلة التفهة يفضلون الشراب المثلج.

| الجدول 64-4: أسباب البيلة التفهة |
|---|
| أسباب البيلة التفهة المركزية: |
| مجهولة السبب |
| عائلية |
| استئصال الوطاء |
| ارتشاح الوطاء والنخامى الخلفية: |
| - الهيستوسايتوز نمط خلايا لانغرهانس |
| - الأورام الحبيبومية. |
| إنتانية. |
| ورمية (داخل السرج وحوالي السرج) |
| مناعية ذاتية. |
| أسباب البيلة التفهة الكلوية: |
| مجهولة السبب: |
| عائلية. |
| داء كلوي مزمن (التهاب كنب وكلية مزمن/داء الكلية عديدة الكيسات/ الداء الكيسي اللبي). |
| نقص بوتاسيوم الدم |
| فرط كلس الدم |
| فقر الدم المنجلي |
| الأدوية |
| الليثيوم |
| الفلوريد |
| الدي ميكلوسيكلين |
| الكولتيسين. |

يمكن إجراء العديد من الاختبارات لتأكيد تشخيص البيلة التفهة وتمييز المتلازمة عن العطش الشديد البدئي. في البدء يتم أخذ عينات عشوائية متعددة من البلاسما والبول لدراسة الصوديوم والحلولية فيها. في البيلة التفهة (مركزية أو كلوية) يؤدي الإدرار غير الملائم إلى حلولية في البول أقل من حلولية البلاسما. ويمكن أن ترتفع حلولية البلاسما، حسب حالة التجفاف عند المريض. أما في العطش الشديد البدئي، فيحدث تمدد في البول والبلاسما معاً.

إن الفحص البدئي الذي يستخدم في تمييز أسباب تعدد البيلات هو اختبار الحرمان من الماء. يتم منع السوائل عن المريض فترة 12-18 ساعة، ويتم قياس وزن الجسم والضغط الشرياني وحجم البول والكثافة النوعية للبول وحلولية البلاسما والبول كل ساعتين. ونحتاج إلى مراقبة دقيقة هنا لأن مرضى البيلة التفهة يمكن أن يصابون بالتجفاف بسرعة وينخفض ضغط الدم لديهم عند منع الماء عنهم (وهنا يجب إيقاف الاختبار). تتجلى الاستجابة الطبيعية هنا بانخفاض النتاج البولي إلى 0.5 مل/دقيقة، مع زيادة تركيز البول أكثر من تركيز البلاسما. يبقى مرضى البيلة التفهة (مركزية أو كلوية) محافظين على نتاج بولي عالي والذي يستمر بالتمدد (الكثافة النوعية أقل من 1.005) رغم الحرمان من الماء. أما لدى مرضى العطش الشديد البدئي فتزداد حلولية البول إلى قيم أعلى من حلولية البلاسما. يستمر الحرمان من الماء حتى تصبح حلولية البول مستقرة (زيادة أكثر من 30 ميلي أوسمول/كغ كل ساعة لمدة ثلاث ساعات متكررة). عند هذه النقطة، يتم إعطاء 5 مكغ من الـ ADH تحت الجلد، ويتم قياس حلولية البول بعد ساعة. لدى مرضى البيلة التفهة المركزية الكلية تزداد حلولية البول أكثر من حلولية البلاسما. في حين أن مرضى البيلة التفهة الكلوية تكون زيادة حلولية البول لديهم أقل بنسبة 50 ٪ استجابة لـ ADH. ويظهر مرضى البيلة التفهة المركزية الجزئية أيضا زيادة في حلولية البول، لكنها تكون اقل من 50٪. في حين أن مرضى العطش الشديد البدئي تحدث لديهم زيادة في حلولية البول بأقل من 10٪. يجب قياس مستويات ADH خلال اختبار الحرمان من الماء. حيث أن مرضى البيلة التفهة الكلوية تكون مستويات الـ ADH طبيعية لديهم أو مرتفعة خلال الحرمان من الماء، في حين تنخفض لدى مرضى البيلة التفهة المركزية الكلية. أما مرضى البيلة التفهة المركزية الجزئية فتحدث لديهم زيادة أقل من الطبيعي في مستويات ADH البلاسمية خلال الحرمان من الماء.

### المعالجة:

**البيلة التفهة المركزية.** يتم إعطاء مركب Desmopressin acetate (DDAVP)، وهو مشابه صنعي لـ ADH، عن طريق الأنف أو الفم لمعالجة البيلة التفهة. ويتم تحديد تواتر الإعطاء حسب شدة المرض. ويتم مراقبة كفاية التعويض عبر القياسات المنتظمة لحلولية المصل ومستوى الصوديوم فيه.

**البيلة التفهة الكلوية.** يجب تصحيح العملية الإمراضية المسببة كلما كان ذلك ممكناً. وتهدف المعالجة النوعية للبيلة التفهة الكلوية إلى الحفاظ على حالة ثبات في استنزاف الصوديوم الخفيف مع تخفيف الحمل المنحل على الكليتين وبالتالي زيادة عود الامتصاص في الأنابيب القريبة. ويمكن استخدام المدرات بالاشتراك مع حمية قليلة الملح لتحقيق هذا الهدف.

## متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار

تتميز SIADH بوجود تراكيز من الـ ADH في المصل مرتفعة بشكل غير ملائم مقارنة مع حلولية البلاسما، مما يؤدي إلى احتباس الماء وبالتالي نقص صوديوم الدم وانخفاض حلولية البلاسما (أقل من 280 ميلي أوسمول/كغ). تتكاثف حلولية البول بشكل غير ملائم بالنسبة لحلولية البلاسما المنخفضة وتكون أعلى من حلولية البلاسما. يتم وضع التشخيص فقط عند غياب حالات وذمية مثل المتلازمة النفروزية أو القصور القلبي أو التشمع، ومع وجود وظيفة كلوية وكظرية ودرقية طبيعية. تعتمد الأعراض والعلامات السريرية على درجة هبوط صوديوم الدم ومعدل انخفاض حلولية البلاسما. حيث تتظاهر أعراض الصداع والقمه والإقياء والارتباك مع مستويات للصوديوم في الدم بين 115-120 ميلي مكافئ/ل، في حين أن عدم التوجه والذهول والسبات والاختلاجات والاضطرابات العصبية البؤرية لا تشاهد ما لم ينخفض مستوى صوديوم الدم إلى أقل من 110 ميلي مكافئ/ل.

### الأسباب

هنالك العديد من الحالات السليمة والخبيثة تترافق مع SIADH (الجدول 64-5).

الجدول 64-5: الآفات المترافقة مع متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار

| نمط المرض | المرض/الدواء المتدخل |
|---|---|
| آفات رئوية | خبيثة |
| | سرطانة صغيرة الخلايا |
| | سليمة |
| | التدرن |
| | ذات الرئة (فيروسية/جرثومية) |
| | خراج |
| آفات جهاز عصبي مركزي | التهاب سحايا (فيروسي/ جرثومي/ درني/ فطري)، |
| | خراجات دماغية، |
| | رض على الرأس |
| تأثيرات دوائية جانبية | كلوفيبرات |
| | كلوربروباميد |
| | سيكلوفوسفاميد |
| | فينوتيازينات |
| | كاربامازبين |
| أورام (الإنتاج المنتبذ الـمهاجر للهرمون المضاد للإدرار) | لمفوما |
| | عرن (ساركوما) |
| | سرطانة في المفح أو المعثكلة |

**المعالجة:**

**يجب علاج الحالة المستبطنة المرافقة لـ SIADH. وتهدف المعالجات الإضافية إلى تعديل حلولية البلاسما للطبيعي مع تجنب التمدد الزائد في السائل خارج الخلوي. لذلك يعتبر حصر السوائل الفموية حجر الأساس في المعالجة.**

## آفاق مستقبلية

- موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية على الاستخدام السريري لمعالجات عديدة غريبة في تدبير الأورام النخامية المفرزة (مثلاً المعالجة بمعاكسات مستقبلات هرمون النمو والمعالجة بمشابه للسوماتوستاتين نوعيّ لنمط فرعي خاص في تدبير ضخامة النهايات).
- تقييم سلامة وفعالية المعالجة المعيضة لهرمون النمو في البالغين.
- الفهم الواضح للدور النسبي لكل من الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجات الدوائية الغريبة في معالجة أورام النخامى

XI 65 الفصل

# الغـــــدة الدرقيـــــة

تقوم الغدة الدرقية Thyroid gland بإفراز التيروكسين T4 وثلاثي يودو تيرونين T3. ويقوم كلاهما بتوسط استهلاك الطاقة وإنتاج الحرارة وفي عملية النمو. تتألف الغدة الدرقية من فصين يجتمعان ببرزخ. يبلغ وزن الغدة الدرقية حوالي 10-20غرام. ومن الناحية المجهرية، تكون الغدة الدرقية مؤلفة من عدة جريبات تحتوي على مادة غروانية محاطة بطبقة مفردة من الظهارة الدرقية. تقوم الخلايا الجريبية بتركيب الغلوبولين الدرقي Thyroglobulin، الذي يتم تخزينه بشكل مادة غروانية. ويحدث التركيب الحيوي لـ T4 وT3 عبر ارتباط اليود مع جزيئات التيروزين ضمن الغلوبولين الدرقي.

## الهرمون الدرقي من الناحية الفيزيولوجية

### تركيب الهرمون الدرقي

يعتبر اليود الوارد مع الغذاء أساسي في تركيب الهرمونات الدرقية. حيث يتم قلب اليودين إلى يوديد في المعدة، ومن ثم يتم امتصاصه بسرعة من السبيل الهضمي وينتشر في السوائل خارج الخلايا. وبعد نقله بشكل فعال من التيار الدموي عبر الغشاء القاعدي للخلايا الجريبية، يتم أكسدة اليوديد أنزيمياً بتوسط البيروكسيداز الدرقي، الذي يتوسط أيضا ارتباط اليوديد على ثمالات التيروزين في الغلوبولين الدرقي لتشكيل أحادي يودو التيروزين وثنائي يودو التيروزين. تجتمع جزيئات التيروزين اليودي لتشكيل T4 (3-5-3`-5` رباعي يودو التيروزين) وT3 (3-5-3`ثلاثي يودو التيروزين). وحال انتهاء عملية الارتباط اليودي، يتم خزن الغلوبولين الدرقي الحاوي على T3 وT4 المتشكلين حديثاً ضمن الجريب. يحدث إفراز الـ T4 الحر وT3 الحر إلى الدوران بعد تعرض الغلوبولين الدرقي لعملية الهضم الحال للبروتينات، والتي تتحرض بتأثير الهرمون الحاث للدرق TSH. وتحدث عملية لإزالة اليود من أحادي وثنائي يودو التيروزين بتأثير أنزيم مزيل يود التيروزين اليودي (iodotyrosine deiodinase) مؤدية لتحرير اليودين، الذي يعود ليدخل حوض اليودين الدرقي.

### نقل الهرمون الدرقي

يرتبط T4 وT3 بقوة مع بروتينات حاملة في المصل هي الغلوبولين الرابط للتيروكسين TBG وطليعة الألبومين الرابط للتيروكسين والألبومين. وتكون الأجزاء الحرة غير المرتبطة هي الأجزاء الفعالة حيوياً وتشكل فقط 0.04 ٪ من T4 الكلي و0.4 ٪ من T3 الكلي.

#### الاستقلاب المحيطي للهرمونات الدرقية:

تقوم الغدة الدرقية بإفراز T4 وT3 وT3 المقلوب (وهو شكل غير فعال حيوياً من الـ T3). ويشتق معظم الـ T3 الجائل في الدوران من عملية إزالة اليود 5` من الـ T4 الجائل في الدوران ضمن الأنسجة المحيطية. إن عملية إزالة اليود من الـ T4 يمكن أن تحدث على الحلقة الخارجية (إزالة اليود 5`) لتنتج T3 ( 3-5-3`ثلاثي يودو التيروزين)، أو تحدث على الحلقة الداخلية لتنتج T3 المقلوب (3-5-5`ثلاثي يودو التيروزين).

### تنظيم وظيفة الدرق

ينتقل الهرمون الحاث لموجهات الدرق TRH عبر الجهاز البابي الوطائي النخامي إلى الخلايا موجهات الدرق في الفص الأمامي للغدة النخامية، حيث يحرض تركيب وتحرير TSH (الشكل 65-1). يقوم الـ TSHبدوره بزيادة قنص اليود من الدرق وإضافة اليود إلى الغلوبولين الدرقي، وتحرير الـ T3 وT4 من الغدة الدرقية عبر زيادة حلمهة الغلوبولين الدرقي، وكذلك يقوم بتحريض نمو الخلية الدرقية. يؤدي فرط إفراز TSHإلى حدوث ضخامة في الغدة الدرقي (سلعة goiter). وينتج الـ T3 الجائل في الدوران تأثيراً راجعاً سلبياً يثبط تحرير TRH وTSH.

### التأثيرات الفيزيولوجية للهرمونات الدرقية

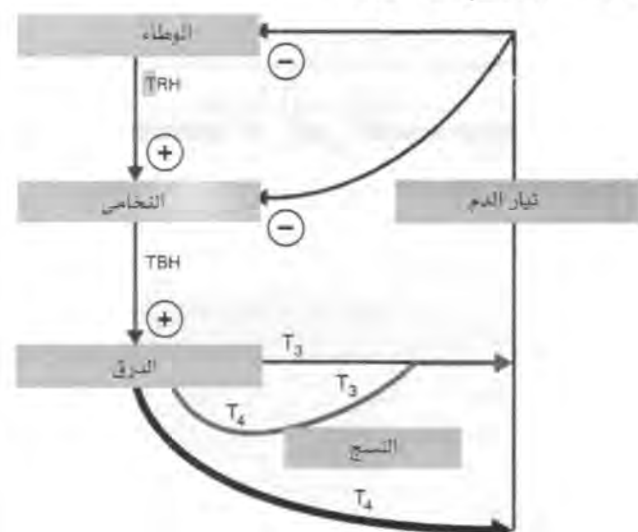
تؤدي الهرمونات الدرقية إلى زيادة المعدل القاعدي للاستقلاب عبر زيادة استهلاك الأكسجين وإنتاج الحرارة في العديد من أنسجة الجسم. كذلك تملك الهرمونات الدرقية أيضاً تأثيرات نوعية على العديد من أجهزة العضوية (الجدول 65-1). تتزايد هذه التأثيرات في فرط النشاط الدرقي وتتناقص في قصور الدرق. وبالتالي تكون مسئولة عن الأعراض والعلامات المعروفة جيداً لهذين المرضين.

## تقييم الغدة الدرقية

يمكن تقييم بنية ووظيفة الغدة الدرقية عبر (1) قياس مستويات الهرمون الدرقي في المصل، (2) تصوير حجم وشكل الغدة الدرقية، (3) قياس الأضداد الذاتية الدرقية، (4) خزعة الغدة الدرقية (عبر الرشافة بالإبرة الرفيعة [FNA]).

### اختبارات مستويات الهرمون الدرقي في المصل

إن T3 وT4 الكلي في المصل يقيس المقدار الكلي للهرمون المرتبط بالبروتينات الرابطة الدرقية بطرق القياس المناعية الشعاعية. ترتفع مستويات T3 الكلي وT4 الكلي في فرط نشاط الدرق وتنخفض في القصور الدرقي. إن زيادة TBG(كما يحدث أثناء الحمل أو المعالجة بالأستروجين) تؤدي إلى زيادة مستويات T3 وT4 الكلي المقاسة دون وجود فرط نشاط درقي. كذلك، تكون مستويات T3 وT4 الكلي منخفضة رغم وجود سواء درقي في حالات تترافق مع نقص البروتينات




**الشكل 65-1**: المحور الوطائي النخامي. T3= ثلاثي يودو التيروزين، T4 =التيروكسين. TRH= الهرمون المحرر للموجهات الدرقية. TSH = الهرمون المحرض للدرق.

الرابطة الدرقية (كما في التشمع أو المتلازمة النفروزية). لذلك يجب إجراء المزيد من الاختبارات لتقييم مستويات الهرمون الحر التي تعكس الفعالية الحيوية. يمكن تقييم مستوى T4 الحر عبر حساب مشعر T4 الحر أو يمكن قياسه مباشرة بالتحال.

يعتبر مشعر T4 الحر طريقة غير مباشرة في قياس الـ T4 الحر. ويشتق من ضرب T4 الكلي مع قنص الراتنج من T3، والذي يتناسب عكسياً مع المواضع المتوافرة لربط T4 على TBG. يمكن قياس T4 الحر مباشرة بالتحال أو الارتشاح الفائق. ويعتبر ذلك أكثر دقة وأفضل من مشعر T4 الحر.

يتم قياس مستوى TSH المصلي بطريقة قياس مناعي من الجيل الثالث، والتي تستخدم على الأقل اثنين من الأضداد وحيدة النسيلة المختلفة الموجهة ضد مناطق مختلفة من جزيء TSH، مما يؤدي إلى تمييز دقيق بين مستويات TSH الطبيعية والمستويات تحت الحد الطبيعي. وبالتالي يمكن لقياس TSH أن يشخص فرط نشاط الدرق السريري (ارتفاع مستويات T4 الحر وتثبيط TSH) وفرط نشاط الدرق تحت السريري (مستويات T4 الحر طبيعية مع تثبيط TSH). وفي القصور الدرقي البدئي (من منشأ درقي)، تكون مستويات TSH المصلي فوق الحد الطبيعي بسبب تناقص التثبيط بالتلقيم الراجع. أما في قصور الدرق الثانوي (النخامي) أو الثالثي (الوطائي)، فيكون مستوى TSH منخفضاً عادة، لكنه قد يكون طبيعياً.

تعتبر قياسات الغلوبولين الدرقي المصلي مفيدة في متابعة مرضى السرطانة الحليمية أو الجريبية. بعد استئصال الدرق والمعالجة المزيلة باستخدام اليودين المشع 131، يجب أن تكون مستويات الغلوبولين الدرقي أقل من 2 مكغ/ل مع كون المريض على المعالجة المعيضة الكابحة بالتيروكسين-ل. وتشير المستويات التي تتجاوز هذه القيمة إلى وجود إصابة متبقية أو انتقالية.

يتم إنتاج الكالسيتونين من قبل الخلايا اللبية في الدرق. وتعتبر قياسات الكالسيتونين مفيدة جداً في تشخيص السرطانة اللبية في الدرق ومتابعة تأثيرات المعالجة على هذه الحالة.

**الجدول 65-1**: التأثيرات الفيزيولوجية للهرمون الدرقي

| |
|---|
| **التأثيرات القلبية الوعائية:** |
| زيادة معدل ضربات القلب والنتاج القلبي. |
| **التأثيرات الهضمية:** |
| زيادة حركية الأنبوب الهضمي. |
| **التأثيرات الهيكلية:** |
| زيادة عملية التحول وعود الامتصاص في العظم. |
| **التأثيرات الرئوية:** |
| المحافظة على التأثير الطبيعي لنقص الأكسجة وفرط الكربنة على مركز التنفس. |
| **التأثيرات العصبية العضلية:** |
| زيادة عملية التحول البروتيني في العضلات وزيادة سرعة التقلص والاسترخاء العضلي. |
| **التأثيرات على استقلاب السكريات والشحوم:** |
| زيادة تركيب الغلوكوز وانحلال الغليكوجين في الكبد بالإضافة إلى امتصاص الغلوكوز المعوي. |
| زيادة تركيب وتدرك الكولسترول. |
| زيادة حل الشحوم. |
| **التأثيرات العصبية الودية:** |
| زيادة عدد مستقبلات بيتا الأدرينرجية في القلب والعضلات الهيكلية والخلايا اللمفاوية والخلايا الشحمية. |
| انخفاض مستقبلات بيتا الأدرينرجية في القلب. |
| زيادة الحساسية للكاتيكول أمينات. |
| **التأثيرات الدموية:** |
| زيادة 2-3ثنائي فوسفو غليسرات في الكريات الحمر، تسهيل تحرر الأكسجين من الخضاب مع زيادة الأكسجين المتوافر للنسج. |

## التصوير الدرقي

يتم تكثيف Technetium-99m pertechnetate في الغدة الدرقية ويمكن كشفه بالغاما كاميرا، مما يعطي معلومات حول حجم وشكل الغدة وموضع الفعالية الوظيفية فيها (الومضان الدرقي). وغالباً ما يتم إجراء الومضان الدرقي بالمشاركة مع قياس قنص الدرق (عادة باستخدام اليودين 123، الذي يقيس قنص الغدة). إن العقيدات الدرقية الوظيفية تدعى عقيدات حارة أو دافئة، في حين أن العقيدات الباردة تكون غير وظيفية. غالباً ما تكون الخباثة مترافقة مع عقيدة باردة. إن 16٪ من العقيدات الباردة المستأصلة جراحياً خبيثة.

يعتبر تقييم الدرق بالأمواج فوق الصوتية مفيداً في تشخيص العقيدات الصلبة عن الكيسية. كما يمكن أن يستعمل كمرشد أثناء إجراء FNA لعقيدة يصعب جسها.

## الأضداد الدرقية

هنالك العديد من الأضداد الذاتية الموجهة لمواضع مستضدية مختلفة في الغدة الدرقية تشمل الغلوبولين الدرقي (TgAb) والبيروكسيداز الدرقي (TPO Ab، وكانت تسمى سابقاً أضداد الجسيمات) ومستقبل TSH، هذه الأضداد يمكن قياسها في المصل. إن وجود إيجابية قوية لـ TPO Ab يشير إلى وجود آفة درقية مناعية ذاتية، كما ترتفع

مستويات الأضداد المحرضة للمستقبلات في الدرق في داء غريف (انظر لاحقاً).

## خزعة الدرق

تعتبر FNA من عقيدة بغرض الحصول على خلايا درقية للفحص النسيجي الطريقة الأفضل لتمييز الآفة السليمة عن الخبيثة. تحتاج FNA عينات نسيجية كافية ودراستها من قبل مشرح مرضي خبير.

# فرط نشاط الدرق

إن الانسمام الدرقي Thyrotoxicosis هو المتلازمة السريرية التي تنجم عن ارتفاع مستويات الهرمونات الدرقية الجائلة في الدوران. وتنجم المظاهر السريرية للانسمام الدرقي عن التأثيرات الفيزيولوجية المباشرة للهرمون الدرقي، إضافة إلى زيادة الحساسية للكاتيكول أمينات. ويكون تسرع القلب والرجفان والتحديق والتعرق وبطء حركة الأجفان ناجمة فرط الحساسية للكاتيكول أمينات.

## الأعراض والعلامات

تظهر في الجدول 65-2 لائحة بعلامات وأعراض فرط نشاط الدرق Hyperthyroidism مع نسبة تكرر حدوثها. يعتبر الانسمام الدرقي (أو ما يسمى العاصفة الدرقية thyroid storm) اختلاطاً مهدداً للحياة لفرط النشاط الدرقي، وقد يتحرض بالجراحة أو المعالجة باليود المشع أو الشدة المفرطة (مثلاً داء سكري غير مسيطر عليه، احتشاء قلبي، انتان حاد). يصاب المرضى بالحمى والتوهج والتعرق وتسرع القلب الواضح مع رجفان أذيني وقصور قلبي. كما يشاهد أيضاً بشكل متكرر التهيج الواضح وعدم الارتياح والهذيان والسبات. وتشمل التظاهرات الهضمية كلاً من الغثيان والإقياء والإسهال. إن فرط الحرارة غير المتناسب مع الموجودات السريرية الأخرى يعتبر السمة المميزة للعاصفة الدرقية.

الجدول 65-2: نسب حدوث الأعراض والعلامات لدى مرضى الانسمام الدرقي

| العرض | نسبة الحدوث (٪) |
|---|---|
| العصبية | 99 |
| زيادة التعرق | 91 |
| فرط الحساسية للحرارة | 89 |
| الخفقان | 89 |
| التعب | 88 |
| فقدان الوزن | 85 |
| تسرع القلب | 82 |
| الزلة | 75 |
| الضعف | 70 |
| زيادة الشهية | 65 |
| شكوى عينية (شفع، ألم، تورم) | 54 |
| تورم الساقين | 35 |
| الإسهال | 23 |
| القمه | 9 |
| تسرع القلب | 100 |
| سلعة درقية | 100 |
| تبدلات الجلد | 97 |
| الرجفان | 97 |
| علامات عينية (بطء حركة الأجفان/جحوظ) | 71 |
| رجفان أذيني | 10 |
| ضخامة طحالية | 10 |
| تثدي | 10 |
| راحة كبدية | 8 |

## التشخيص التفريقي

يعكس الانسمام الدرقي عادة فرط فعالية الغدة الدرقية الناجم عن داء غريف Graves أو الورم الغدي السمي toxic adenoma أو السلعة عديدة العقيدات multinodular goiter أو التهاب الدرق thyroiditis (الجدول 65-3، والشكل 65-2). كما أنه قد يكون ناجماً عن تناول مقادير زائدة من الهرمون الدرقي أو (نادراً) إنتاج الهرمون الدرقي من موضع هاجر منتبذ (كما يشاهد في السلعة المبيضية struma ovarii).

## داء غريف

يعتبر داء غريف السبب الأكثر شيوعاً للانسمام الدرقي، وهو آفة مناعية ذاتية تكون أكثر شيوعاً عند النساء، مع ذروة حدوث عمرية بين 20-40 سنة. ويكون هنالك واحد أو أكثر من الموجودات التالية: (1) السلعة، (2) الانسمام الدرقي، (3) آفة عينية تتراوح من الدماع إلى الجحوظ وشلل العضلات خارج المقلة وفقدان النظر نتيجة لإصابة العصب البصري، و(4) اعتلال الجلد الدرقي، ويتظاهر عادة بتسمك جلدي واضح دون ترك أثر للإصبع عند الضغط على المنطقة حول الظنبوب (الوذمة المخاطية حول الظنبوب).

### الآلية الإمراضية

ينجم الانسمام الدرقي في داء غريف عن فرط إنتاج ضد يرتبط إلى مستقبل TSH. تؤدي هذه الغلوبولينات المناعية المحرضة للدرق إلى زيادة نمو الخلية الدرقية وإفراز الهرمون الدرقي. وتكون الإصابة العينية عادة

الجدول 65-3: أسباب الانسمام الدرقي

| |
|---|
| **أسباب شائعة** |
| داء غريف |
| الورم الغدي السمي (مفرد) |
| السلعة عديدة العقيدات السمية. |
| **أسباب أقل شيوعاً** |
| التهاب الدرق تحت الحاد ( لـ de Quervain أو الحبيبومي) |
| التهاب الدرق لهاشيموتو مع طور مفرط الدرق عابر. |
| الانسمام الدرقي الصنعي |
| بعد الولادة (ربما أحد متغيرات التهاب الدرق الصامت). |
| **أسباب نادرة** |
| سلعة مبيضية. |
| سرطانة درقية انتقالية. |
| رحى عدارية. |
| ورم نخامي مفرز للهرمون المحرض للدرق. |
| مقاومة نخامية لتأثير ثلاثي يودو التيروزين والتيروكسين. |



**الشكل 65-2**: مخطط للتشخيص التفريقي لفرط نشاط الدرق. MNG= سلعة عديدة العقيدات. T3RIA= القياس المناعي الشعاعي لثلاثي يودو التيروزين. T4= التيروكسين. TSH= الهرمون المحرض للدرق.

ناجمة عن الارتشاح الالتهابي في العضلات العينية خارج المقلة بالخلايا اللمفاوية، مع توضعات مخاطية عديدة السكاريد. إن التفاعل الالتهابي الذي يساهم في العلامات العينية في داء غريف قد ينجم عن خلايا لمفاوية حساسة لمستضدات شائعة في العضلات الحجاجية والدرق.

## المظاهر السريرية

تعتبر التظاهرات الشائعة للانسمام الدرقي (راجع الجدول 65-2) مظاهر مميزة للمرضى صغار السن المصابين بداء غريف. وبالإضافة إلى ذلك، قد يتظاهر المرضى أيضاً بسلعة منتشرة أو علامات عينية مميزة لداء غريف. لا يتظاهر المرضى كبار السن عادة بالمظاهر السريرية المنمقة للانسمام الدرقي، وتتظاهر الحالة المسماة فرط نشاط درقي خامل apathetic عادة بتسطح الشعور وعدم الاستقرار العاطفي وفقدان الوزن والضعف العضلي، أو قصور قلب احتقاني ورجفان أذيني معند على المعالجة المعتادة.

إن العلامات العينية لداء غريف يمكن أن تكون تظاهرات غير نوعية لفرط النشاط الدرقي لأي سبب كان ( مثلاً التحديق الدرقي) أو قد تكون نتيجة لداء غريف ناجمة عن ارتشاح التهابي نوعي في النسج الحجاجية يؤدي إلى حدوث وذمة حول الحجاج و/أو احتقان وتورم الملتحمة و/أو جحوظ و/أو ضعف العضلات خارج المقلة و/أو أذية العصب البصري مع إصابة الرؤية.

تحدث الوذمة المخاطية حول الظنبوب pretibial myxedema (اعتلال الجلد الدرقي) عند حوالي 2-3٪ من مرضى داء غريف وتتظاهر بتسمك الجلد فوق أسفل الظنبوب دون علامات انطباعية. يكثر حدوث تخلخل الأظافر onycholysis في داء غريف ويتظاهر بانفصال الأظافر عن أسرّتها. كما أن تعجر الأصابع acropachy الدرقي، أو التبقرط clubbing، قد يشاهد في داء غريف.

## الموجودات المخبرية

إن ارتفاع T4 و/أو T3 مع تثبيط TSH يؤكد تشخيص الانسمام الدرقي. وعادة ما يرتفع الغلوبولين المناعي المحرض للدرق (ضد لمستقبل TSH) وقد يكون مفيداً لدى مرضى العلامات العينية الذين لا يظهرون أية مظاهر سريرية مميزة أخرى. تفيد زيادة قنص اليود 123 في تمييز داء غريف عن المراحل الباكرة من التهاب الدرق تحت الحاد أو داء هاشيموتو التي يكون فيها قنص اليود منخفضاً مع وجود فرط نشاط درقي. يؤدي التصوير بالرنين المغناطيسي أو الأمواج فوق الصوتية للحجاج إلى إظهار ضخامة العضلات الحجاجية. سواءٌ كان هنالك علامات سريرية للإصابة العينية أو لا.

## المعالجة

هنالك ثلاث أنماط علاجية تستخدم في السيطرة على فرط النشاط الدرقي في داء غريف.

**الأدوية المضادة للدرق** تقوم الأدوية من صنف التيوكارباميد (بروبيل تيويوراسيل، ميتيمازول، كاربيمازول) بكبت تركيب الهرمون الدرقي عبر تثبيط البيروكسيداز الدرقي. كما يقوم البروبيل تيويوراسيل أيضاً وبشكل جزئي بتثبيط التحول المحيطي للـ T4 إلى T3. يجب إعطاء المعالجة الدوائية لفترة طويلة الأمد (12-18 شهرا)، حتى يخضع المرض للتوقف العفوي. وعند إيقاف الدواء، تبقى فقط نسبة قليلة من المرضى (20-30٪) بحالة هجوع، ويجب أن يخضع بقية المرضى الذين تعود لديهم الإصابة إلى جراحة انتقائية أو علاج باليود المشع. تتضمن التأثيرات الجانبية للتيوكارباميد كلاً من الحكة والاندفاعات (حوالي 5٪ من المرضى)، اليرقان الركودي، الألم المفصلي الحاد، وفي حالات نادرة نشاهد فقد محببات (0.5٪ من المرضى). ويجب توجيه المرضى لإيقاف الدواء واستشارة الطبيب عند حدوث حرارة أو ألم حلق، لأن ذلك قد يشير إلى حدوث فقد محببات. وعند بدء العلاج، وخلال الطور الحاد من الانسمام الدرقي، يمكن للأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينرجية أن تفيد في تخفيف تسرع القلب وارتفاع الضغط الشرياني والرجفان الأذيني. وعند عودة مستويات الهرمون الدرقي إلى الطبيعي، يجب إيقاف العلاج بحاصرات بيتا.

**اليود الفعال شعاعياً**. من ناحية التكلفة والفعالية وسهولة الاستخدام والتأثيرات الجانبية قصيرة الأمد، يملك اليود الفعال شعاعياً فوائد تتجاوز كلاً من الجراحة والأدوية المضادة للدرق. ويعتبر اليود-131 العلاج المفضل لداء غريف لدى البالغين. كما أن المرضى المصابين بانسمام درقي شديد أو غدة كبيرة جداً أو آفة قلبية مستبطنة يجب إعادتهم إلى السواء الدرقي باستخدام دواء مضاد للدرق قبل تلقيهم معالجة باليود الفعال شعاعياً لأن المعالجة باليود 131 يمكن أن تؤدي إلى تحرر الهرمون الدرقي من الغدة الدرقية إلى الدوران، وقد يساهم ذلك في حدوث لانظميات قلبية ويزيد من شدة أعراض الانسمام الدرقي. بعد إعطاء اليود الفعال شعاعياً، تتكمش الغدة الدرقية

ويعود المرضى إلى حالة السواء الدرقي خلال فترة 6 أسابيع-3 شهور. إن 10-20٪ من المرضى يصابون بقصور درقي خلال السنة الأولى من المعالجة، بعد ذلك يحدث القصور الدرقي بمعدل 3-5 ٪ كل سنة. وفي النهاية يصاب 50-80 ٪ من المرضى بالقصور الدرقي بعد العلاج باليود الفعال شعاعياً. ويجب مراقبة مستويات TSH في المصل والبدء بالتعويض بالتيروكسين-ل عندما تبدأ هذه المستويات بالتزايد. إن القصور الدرقي يمكن أن يتلو أيضاً الجراحة والأدوية المضادة للدرق، الأمر الذي يستوجب خضوع جميع مرضى داء غريف للمتابعة طويلة الأمد طوال حياتهم.

**الجراحة.** يعتبر استئصال الدرق تحت التام العلاج المفضل للمرضى الذين يتمتعون بغدة كبيرة جداً مع أعراض انسدادية أو غدة عديدة العقيدات، أو لدى المريضات اللواتي يرغبن بالحمل خلال السنة القادمة. ومن الضروري أن يكون الجراح خبيراً في الجراحة الدرقية. وقبل الجراحة، يتلقى المرضى معالجة بالأدوية المضادة للدرق لفترة 6 أسابيع بحيث يصبحون بحالة سواء درقي عند إجراء الجراحة. كما يتم إعطاء محلول مشبع بالبوتاسيوم اليودي فموياً بشكل يومي لفترة أسبوعين قبل الجراحة بغرض إنقاص توعية الغدة. يحدث القصور الدرقي المستمر وشلل العصب الحنجري الراجع عند أقل من 2٪ من المرضى بعد الجراحة. ويتطور لدى 10٪ من المرضى انسمام درقي ناكس، والذي يجب أن يعالج حينها باليود الفعال شعاعياً.

## الورم الغدي السمي

تشاهد العقيدات الدرقية السمية المفردة (والتي تكون سليمة عادة) بشكل أكثر تكراراً عند المرضى كبار السن. وتكون التظاهرات السريرية هنا هي تظاهرات الانسمام الدرقي. يبدي الفحص السريري وجود عقيدة مفردة مميزة. كما تشير الفحوص المخبرية إلى كبت TSHمع ارتفاع واضح بمستويات T3، ويترافق عادة مع ارتفاع خفيف بمستويات T4. يظهر الومضان الدرقي وجود عقدة حارة في الفص المصاب مع تثبيط كامل للفص غير المصاب. تعالج العقيدات السمية المفردة باليود الفعال شعاعياً. لكن في العقيدات الكبيرة قد نضطر إلى إجراء استئصال فص أحادي الجانب بعد إعطاء دواء مضاد للدرق بغية إعادة المريض إلى حالة السواء الدرقي قبل الجراحة.

## السلعة الدرقية السمية عديدة العقيدات

تحدث السلعة الدرقية السمية عديدة العقيدات toxic multinodular goiterلدى المرضى كبار السن المصابين بسلعة عديدة العقيدات طويلة الأمد، خاصة عند المرضى القاطنين في أماكن ناقصة اليود. وغالباً ما تتضمن التظاهرات السريرية هنا التسرع القلبي وقصور القلب واضطرابات النظم.

يظهر الفحص السريري وجود سلعة عديدة العقيدات. يتم تأكيد التشخيص بالموجودات المخبرية التي تشير إلى كبت TSH مع ارتفاع T3 وT4، بالإضافة إلى ومضان درقي يبدي وجود عقيدات وظيفية متعددة. والعلاج المفضل هنا هو الاستئصال باليود المشع 131. ويكون هذا العلاج فعالاً بشكل خاص لدى المرضى ذوي الغدد الصغيرة مع قنص مرتفع للمادة المشعة.

## فرط نشاط الدرق تحت السريري

في حالات فرط النشاط الدرقي تحت السريري، تكون مستويات T3 وT4 طبيعية مع كبت TSH. وتشمل الأسباب المسئولة عن هذه الحالة التظاهرات الباكرة لجميع أشكال فرط النشاط الدرقي بما فيها داء غريف والورم الغدي السمي والسلعة الدرقية عديدة العقيدات السمية. وحيث أن هؤلاء المرضى (خاصة إذا كانوا مسنين) ترتفع لديهم نسبة حدوث اضطرابات النظم القلبي، لذلك يتم علاج العديد من المرضى المصابين بكبت مستمر لـ TSH بأدوية التيوكاربامايد أو اليود الفعال شعاعياً.

## التهاب الدرق

يمكن تصنيف التهاب الدرق thyroiditis إلى حاد وتحت حاد ومزمن. ورغم أن التهاب الدرق يؤدي في النهاية إلى قصور درقي، إلا أن التظاهر البدئي يكون غالباً بشكل فرط نشاط درقي ناجم عن التحرر الفعال لـ T3 وT4. ويمكن تمييز فرط النشاط الدرقي الناجم عن التهاب الدرق بسهولة عن الأسباب الأخرى لفرط النشاط الدرقي وذلك عبر كبت قنص اليود الفعال شعاعياً، الأمر الذي يعكس نقص إنتاج الهرمون من قبل الخلايا المتأذية.

يعتبر التهاب الدرق التقيحي suppurative الحاد اختلاطاً نادراً لتجرثم الدم، ويتظاهر بحمى عالية مع احمرار الجلد المغطي ومضض فوق الغدة الدرقية، ويمكن أن يختلط مع التهاب الدرق تحت الحاد. إذا كانت نتائج زرع الدم سلبية، يمكن للرشافة بالإبرة أن تؤدي إلى تمييز العضوية المرضة، وتبرز الحاجة هنا إلى تطبيق المعالجة الشديدة بالصادات، وقد نضطر أحياناً إلى تطبيق الشق وتفجير المنطقة.

## التهاب الدرق تحت الحاد

يشكل التهاب الدرق تحت الحاد (التهاب الدرق لـ de Quervain أو التهاب الدرق الحبيبومي) آفة التهابية حادة، قد تكون تالية لانتان حموي، وتزول عادة بشكل كامل وعفوياً في 90٪ من الحالات. يتظاهر التهاب الدرق تحت الحاد بحمى وألم في مقدم العنق. وقد يبدي المرضى أعراض وعلامات فرط نشاط درقي. ويكون المظهر المميز بالفحص السريري هو غدة مؤلمة ممضة بشدة. وتختلف الموجودات المخبرية حسب سير الآفة. في البدء، يمكن أن يكون يظهر المريض حالة انسمام درقي مع ارتفاع مستويات T4 المصلية وكبت مستويات TSH المصلية، مع قنص منخفض جداً لليود الفعال شعاعياً بالومضان. فيما بعد، تتموج الحالة الدرقية بين طور سواء درقي وطور قصور درقي وقد تعود إلى السواء الدرقي. ويشير ازدياد قنص اليود الفعال شعاعياً بالومضان إلى حدوث الشفاء. تتضمن المعالجة عادة إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، لكن قد نحتاج أحياناً إلى تطبيق جرعة قصيرة الأمد من البريدنيزولون إذا كانت الحمى والألم شديدين. وخلال طور القصور الدرقي، قد يستطب اللجوء إلى إعطاء المعالجة المعيضة بالتيروكسين-ل.

إن التهاب الدرق بعد الولادة postpartum يشابه التهاب الدرق تحت الحاد بسيره السريري. ويحدث عادة خلال الأشهر الستة الأولى بعد الإنجاب ويخضع لسير ثلاثي الطور من فرط النشاط الدرقي ثم القصور ثم السواء الدرقي. أو قد يتظاهر فقط بقصور درقي. وبعض المريضات يكون لديهن التهاب درقي مزمن مستبطن.

## التهاب الدرق المزمن

ينجم التهاب الدرق المزمن (التهاب الدرق لهاشيموتو أو التهاب الدرق اللمفاوي) عن تدمير البنية الطبيعية للدرق عبر ارتشاحها بالخلايا اللمفاوية، مما يؤدي إلى قصور درقي مع سلعة. وتعتبر سلعة ريدل Riedel شكلاً متغيراً من التهاب الدرق لهاشيموتو، وتتميز بتليف درقي شديد يؤدي إلى تشكل كتلة درقية قاسية كالصخر. يعتبر التهاب الدرق لهاشيموتو أكثر شيوعاً عند النساء وهو السبب الأكثر شيوعاً للسلعة الدرقية وقصور الدرق في الولايات المتحدة الأمريكية. أحياناً، قد يظهر لدى مرضى التهاب الدرق لهاشيموتو حالة عابرة من فرط النشاط الدرقي مع انخفاض قنص اليود الفعال شعاعياً، وتكون ناجمة عن تحرر T3 وT4 إلى الدوران. ويمكن تمييز هذه الحالة عن التهاب الدرق تحت الحاد بكون الغدة غير ممضة وغير مؤلمة بالجس، كما أن الأضداد الدرقية تكون موجودة بمشعرات عالية. وفي مراحل باكرة من المرض، يرتفع TgAb بشكل واضح، لكنه يعود ليختفي فيما بعد. كما أن TPO يكون موجوداً في المراحل الباكرة لكنه يبقى موجوداً لسنوات. قد يكون قنص اليود الفعال شعاعياً مرتفعاً أو طبيعياً أو منخفضاً. كما أن مستويات T3 وT4 تكون إما طبيعية أو منخفضة. عندما تكون منخفضة، يرتفع TSH. تظهر الرشافة بالإبرة الرفيعة FNA للغدة وجود خلايا لمفاوية وخلايا هرتل Hurthlc (خلايا جريبية متضخمة محبة للأسس). ويعتبر قصور الدرق مع ضخامة درقية واضحة (سلعة) استطباباً للمعالجة بالتيروكسين-ل. ويتم إعطاء جرعات كافية منه بغية إعادة مستويات TSH للطبيعي وتصغير حجم السلعة.

## الانسمام الدرقي الصنعي

يتظاهر الانسمام الدرقي الصنعي Thyrotoxicosis factitia بمظاهر نموذجية للانسمام الدرقي ناجمة عن تناول مقادير زائدة من التيروكسين، غالباً في محاولة لإنقاص الوزن. ترتفع مستويات T3 وT4، وتتثبط TSH، بالإضافة لتركيز الغلوبولين الدرقي في المصل. يكون قنص اليود الفعال شعاعياً غير موجود. وقد يحتاج المرضى إلى معالجة نفسية.

## أسباب نادرة للانسمام الدرقي

تحدث السلعة المبيضية عند وجود ورم عجائبي في المبيض يحتوي نسيجاً درقياً، والذي يقوم بإفراز الهرمون الدرقي. يتأكد التشخيص بإظهار قنص اليود الفعال شعاعياً في الحوض عند إجراء ومضان للجسم.

تنجم الرحى العدارية hydatidiform mole عن تكاثر ونمو الحبيبات الاغتذائية trophoplast خلال الحمل، والتي تؤدي إلى زيادة إفراز موجه القند المشيمي. ويملك هذا الهرمون فعالية داخلية مشابهة لـ TSH. ويزول فرط النشاط الدرقي مع علاج الرحى العدارية جراحياً ودوائياً.

## القصور الدرقي

يشكل القصور الدرقي hypothyroidism متلازمة سريرية تنجم عن عوز الهرمونات الدرقية. يؤدي القصور الدرقي عند الرضع والأطفال إلى تأخر النمو والتطور وقد يؤدي إلى تراجع تطور روحي حركي دائم. تتضمن الأسباب الخلقية للقصور الدرقي كلاً من عدم تكون agenesis

| الجدول 65-4: أسباب القصور الدرقي |
|---|
| **القصور الدرقي البدئي** |
| ***مناعية ذاتية*** |
| التهاب الدرق لهاشيموتو |
| جزء من متلازمة القصور متعددة الغدد، النمط II |
| ***علاجية*** |
| المعالجة باليود 131 |
| استئصال الدرق |
| ***محدثة بالأدوية*** |
| عوز اليود |
| فرط اليود |
| الليثيوم |
| الأميودارون |
| الأدوية المضادة للدرق |
| ***خلقية*** |
| عدم تكون الدرق |
| سوء تكون الدرق |
| الدرق ناقصة التصنع |
| عوز التركيب الحيوي |
| **القصور الدرقي الثانوي** |
| ***سوء وظيفة وطائية*** |
| تنشؤات |
| التدرن |
| الساركوئيد |
| الهيستوسايتوز من نمط خلايا لانغرهانس |
| الهيموكروماتوز |
| المعالجة بالأشعة |
| ***سوء وظيفة نخامية*** |
| تنشؤات |
| جراحة نخامية |
| التنخر النخامي بعد الولادة |
| القصور النخامي مجهول السبب |
| زيادة الستيروئيدات القشرية السكرية (داء كوشينغ)، |
| المعالجة بالأشعة |

الغدة الدرقية (غياب كامل الغدة) أو سوء تكونها dysgenesis (الغدة الدرقية الهاجرة أو اللسانية)، أو الغدة ناقصة التصنع hypoplastic أو سوء تصنيع الهرمون الدرقي dyshormongenesis، أو الآفات النخامية. أما القصور الدرقي الذي يبدأ عند البالغين فيؤدي إلى بطء العمليات الاستقلابية ويكون قابلاً للتراجع بالمعالجة. عادة (الجدول 65-4) ما يكون القصور الدرقي بدئياً (الفشل الدرقي)، لكنه قد يكون ثانوياً (عوز نخامي أو وطائي) أو ينجم عن المقاومة على مستوى مستقبلات الهرمون الدرقي. لدى البالغين، يعتبر التهاب الدرق المناعي الذاتي (التهاب الدرق لهاشيموتو) السبب الأكثر شيوعاً للقصور الدرقي. وقد يكون ذلك معزولاً، أو يكون جزءاً من متلازمة القصور متعدد الغدد النمط II (متلازمة Schmidt)، والتي تتضمن أيضاً الداء السكري المعتمد على الأنسولين وفقر الدم الخبيث pernicious والبهاق vitiligo والقصور المنسلي والتهاب النخامى hypophysitis والداء الزلاقي celiac والوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis والتشمع الصفراوي البدئي. تشمل الأسباب العلاجية للقصور الدرقي كلاً من

المعالجة باليود 131، واستئصال الدرق والمعالجة بالليثيوم أو الأميودارون. كما أن عوز اليود أو زيادته يمكن أن تؤدي إلى قصور درقي.

## التظاهرات السريرية

تعتمد التظاهرات السريرية للقصور الدرقي (الجدول 65-5) على العمر الذي بدأت فيه الإصابة وعلى شدة العوز الدرقي. حيث أن الرضع المصابين بقصور درقي خلقي (ويسمى أيضا الفدامة crctinism) قد يتظاهرون بمشاكل في الرضاعة و/أو نقص مقوية و/أو عدم فعالية و/أو بقاء اليوافيخ مفتوحة و/أو وذمات في الوجه واليدين. وقد يتطور لديهم التخلف العقلي وقصر القامة وتأخر البلوغ إذا تأخرت المعالجة.

عادة ما يكون تطور القصور الدرقي عند البالغين غادراً. حيث يصاب المرضى بالتعب والنعاس وزيادة وزن تدريجية لسنوات قبل أن يتم وضع التشخيص. ويعتبر تأخر طور الاسترخاء في المنعكسات الوترية العميقة (منعكسات تعليق الثوب hung-up) علامة قيمة جداً تميز القصور الدرقي الشديد. إن ارتشاح تحت الأدمة بعديدات السكاريد المخاطية، التي تقوم بربط الماء، يؤدي إلى حدوث الوذمة (تسمى الوذمة المخاطية)، وتكون مسئولة عن مظاهر التسمك والبنية المنتفخة لدى مرضى القصور الدرقي الشديد.

إن القصور الدرقي الشديد غير المعالجة يمكن أن ينتهي بسبات الوذمة المخاطية، والذي يتميز بهبوط الحرارة والضعف الشديد والذهول

| الجدول 65-5: المظاهر السريرية للقصور الدرقي |
|---|
| الأطفال |
| عدم القدرة على التعلم |
| التخلف العقلي |
| قصر القامة |
| تأخر العمر العظمي |
| تأخر البلوغ |
| البالغين |
| التعب |
| عدم تحمل البرد |
| الضعف |
| النعاس |
| زيادة الوزن |
| الإمساك |
| الألم العضلي |
| الألم المفصلي |
| اضطرابات الطمث |
| فقدان الشعر |
| جلد جاف خشن بارد |
| شعر رقيق متقصف |
| صوت أجش |
| أظافر هشة |
| وذمة حول الحجاج ومحيطية |
| تأخر المنعكسات |
| تباطؤ زمن التفاعل |
| تلون جلدي برتقالي |
| تباطؤ قلبي |
| انصبابات جنبية وتامورية |

ونقص التهوية وهبوط سكر الدم وهبوط صوديوم الدم، وكثيراً ما يتحرض بتأثير التعرض للبرد أو الانتان أو الأدوية الفعالة نفسياً.

## الفحوص المخبرية

تشمل الشذوذات المخبرية الملاحظة لدى مرضى القصور الدرقي البدئي كلاً من ارتفاع مستويات TSH في المصل مع انخفاض مستوى T4 الكلي والحر. أما القصور الدرقي الثانوي فيتميز بمستويات مصلية صباحية طبيعية أو منخفضة لـ TSH في سياق القصور الوطائي أو النخامي. وعادة ما تكون مستويات T4 الكلي والحر على الحد الأدنى للطبيعي.

عادة ما يكون القصور الدرقي مترافقاً مع فرط في كولسترول الدم وارتفاع الجزء MB من أنزيم الكرياتينين فوسفوكيناز (الجزء المختص بالعضلة القلبية). عادة ما يكون فقر الدم من نمط سوي الخلايا وسوي الصباغ. لكنه قد يكون عرطل الخلايا (عوز الفيتامين B12 الناجم عن فقر الدم الخبيث المرافق) أو صغير الخلايا (ناجم عن العوز الغذائي أو فقدان الدم الطمثي عند النساء).

## التشخيص التفريقي

حيث أن التظاهرات البدئية للقصور الدرقي تكون ماكرة، لذلك يحتاج التشخيص الباكر للقصور الدرقي إلى وجود مشعر عالي من الشك لدى أشخاص يظهرون واحد أو أكثر من العلامات والأعراض المذكورة في الجدول 65-5. وتشمل الأعراض الباكرة التي غالباً ما تهمل كلاً من الشذوذات الطمثية (عادة طمث غزير menorrhagia ) والآلام المفصلية والآلام العضلية.

قد يختلط التشخيص المخبري بوجود مستوى منخفض لـ T4 الكلي في حالات سواء درقي مترافق مع انخفاض مستوى TBG، كما هو الحال في المتلازمة النفروزية أو التشمع الكبدي أو عوز TBG. في هذه الحالات، تكون مستويات TSH وT4 الحر طبيعية. إن انخفاض مستويات T4 الكلي يمكن أن تشاهد أيضا في متلازمة مرض السواء الدرقي (euthyroid sick sy.)، وهي حالة تشاهد لدى جميع المصابين بمرض عضال. عند هؤلاء المرضى، تكون مستويات T4 الكلي (وأحياناً الحر) منخفضة في حين تكون مستويات TSH طبيعية عادة لكنها قد ترتفع قليلاً. إن معظم هؤلاء المرضى يجب ألا يتم علاجهم بالمعالجة المعيضة بالتيروكسين-ل، رغم أن بعض المرضى الانتقائيين قد يستفيدون من المعالجة بالـ T3. يمكن تمييز هذه الحالة عن القصور الدرقي البدئي بغياب السلعة الدرقية مع سلبية الأضداد الدرقية وزيادة مستويات T3 المقلوب، بالإضافة إلى التظاهرات السريرية.

## المعالجة

يجب علاج مرضى القصور الدرقي بشكل أساسي بالتيروكسين-ل الصنعي. وحيث أن T3 هو الهرمون الدرقي الأكثر فعالية حيوية، تقوم النسج المحيطية بقلب T4 إلى T3 للحفاظ على التأثيرات الفيزيولوجية لهذا الأخير. لذلك، يؤدي إعطاء التيروكسين-ل إلى توفير T3 وT4 فعالين حيوياً. لكن هنالك دراسة حديثة تشير إلى أن تحويل T4 إلى T3 في الدماغ قد يضعف عند بعض المرضى، وبالتالي يجب معالجة زمرة منتقاة من المرضى بإعطاء كل من التيروكسين-ل (levothyroxine) مع T3 (liothyronine). وحيث أن المعالجة بالـ T3 تؤدي إلى تموج مستوياته في الدم، لذلك ننصح بمعالجة المرضى في البدء بالتيروكسين-ل، ومن ثم إن بقيت الأعراض موجودة رغم كون مستويات

TSH طبيعية، يتم إضافة جرعات صغيرة من T3 مرتين أو ثلاث مرات يومياً بحذر. يبلغ نصف عمر التيروكسين-ل 8 أيام، لذلك يجب إعطاؤه مرة يومياً فقط. ويصل معدل الجرعة المعيضة عند البالغين إلى 100-150 مكغ/يوم. وعند البالغ السليم، يمكن البدء بجرعة 100 مكغ/يوم. أما عند كبار السن أو المصابين بآفة قلبية، يجب زيادة جرعة التيروكسين-ل بالتدريج، بحيث يتم البدء بجرعة 25 مكغ يومياً مع زيادتها بمعدل 25 مكغ كل أسبوعين. ويجب مراقبة الاستجابة العلاجية للتيروكسين-ل سريرياً ومخبرياً بقياس مستويات TSH، والتي يجب أن تقاس بعد 6 أسابيع من تعديل الجرعة. وتكون المستويات المثلى هي 0.5-2 ميلي وحدة/ل. يجب معالجة مرضى القصور الدرقي الثانوي بالتيروكسين-ل حتى تصبح مستويات T4 الحر لديهم ضمن متوسط المجال الطبيعي. وسوف تؤدي المعالجة المناسبة لمثل هؤلاء المرضى إلى كبت مستويات TSH في المصل.

لدى مرضى سبات الوذمة المخاطية، يتم إعطاء جرعة 300- 400 مكغ من التيروكسين-ل وريدياً كجرعة تحميل يتلوها 50 مكغ كجرعة يومية، بالإضافة إلى إعطاء الهيدروكورتيزون (100 ملغ وريدياً ثلاث مرات يومياً) والسوائل الوريدية. ويجب تصحيح المسبب المستبطن. وقد نحتاج إلى دعم التنفس ومعالجة هبوط الحرارة باستخدام بطانيات التدفئة. ورغم أن سبات الوذمة المخاطية يتميز بنسبة وفيات عالية رغم المعالجة المناسبة، إلا أن العديد من المرضى يتحسنون خلال 1- 3 أيام.

## القصور الدرقي تحت السريري

في القصور الدرقي تحت السريري، تكون مستويات T4 و/أو T3 طبيعية أو تحت الطبيعي، مع ارتفاع معتدل في مستويات TSH. ويعتقد أن بعض (وليس كل) هؤلاء المرضى سوف يتطور نحو قصور درقي صريح. وما يزال القرار حول متى يجب علاج مرضى الارتفاع الخفيف في مستويات TSH مثاراً للجدل. وينصح مؤلفوا الكتاب بمعالجة المرضى بالتيروكسين-ل عندما تكون مستويات TSH لديهم أعلى من 6 ميلي وحدة/ل في مناسبتين مختلفتين وإذا كان هنالك نتائج إيجابية لاختبار anti-TPO Ab أو كان هنالك سلعة. وفي حالة غياب السلعة الدرقية المميزة وكون نتائج الاختبار السابق سلبية، ينصح المؤلفون عندها بالمعالجة بالتيروكسين-ل فقط إذا كانت مستويات TSH أعلى من 10 ميلي وحدة/ل في مناسبتين مختلفتين.

## السلعة الدرقية

يطلق اسم السلعة على ضخامة الغدة الدرقية. ويمكن لمرضى السلعة الدرقية أن يكونوا بحالة سواء درقي (سلعة بسيطة)، أو فرط نشاط (السلعة العقيدية السمية، أو داء غريف) أو قصور (السلعة غير السمية، أو التهاب الدرق لهاشيموتو). قد تكون الضخامة الدرقية (غالباً بؤرية) ناجمة أيضاً عن ورم غدي درقي سليم او سرطانة. في السلعة غير السمية، يؤدي تركيب الهرمون الدرقي بشكل غير كافٍ إلى تحريض TSH وبالتالي ضخامة الغدة الدرقية. لقد كان عوز اليود أحياناً السبب الأكثر شيوعاً للسلعة غير السمية، ومع استخدام الملح اليودي، لم يعد ذلك موجوداً في أمريكا الشمالية على الأغلب.

تؤدي العوامل الغذائية المسببة للسلعة goitrogens إلى إحداث السلعة، ويعتبر اليودين أكثرها شيوعاً. وتتضمن العوامل الأخرى كلاً من الليتيوم ومنتجات الخضار (مثل التيوغليكوزيد الموجودة في الكرنب).

تؤدي شذوذات التركيب الحيوي للهرمون الدرقي إلى إحداث سلعة مترافقة مع قصور درقي، أو مع سواء درقي بوجود تعويض كافٍ.

إن الفحص السريري الدقيق مجتمعاً مع اختبارات الهرمونات الدرقية يمكن أن يحدد سبب السلعة. حيث أن الغدة الطرية المتناظرة والمترافقة غالباً مع حفيف وفرط نشاط درقي تكون متوافقة مع داء غريف. أما الغدة الدرقية العقيدية مع قصور درقي وإيجابية لأضداد الدرق فتكون متوافقة مع التهاب الدرق لهاشيموتو. وتشير السلعة المنتشرة الطرية مع قصور درقي وسلبية أضداد الدرق إلى عوز يود أو شذوذ في التركيب الحيوي للهرمون. قد تكون السلعات كبيرة جداً وتمتد تحت القص وتسبب عسرة بلع أو شدة تنفسية أو بحة صوت. يؤدي تقييم الغدة بالأمواج فوق الصوتية أو الومضان باليود المشع إلى تحديد حدود الغدة، كما أن اختبار قنص الغدة يمكن أن يحدد الفعالية الوظيفية للدرق.

تعالج السلعات مع قصور درقي بإعطاء الهرمون الدرقي بجرعة تؤدي إلى إعادة الـ TSH إلى الطبيعي. ويمكن معالجة السلعات مع سواء درقي بالتيروكسين-ل، لكن في معظم الحالات يكون معدل تراجع الإصابة منخفضاً، خاصة في حالة السلعات طويلة الأمد. تستطب الجراحة في السلعة غير السمية فقط إذا تطورت لدى المرضى أعراض انسدادية أو كان هنالك امتداد تحت القص.

## العقيدات الدرقية المفردة

تعتبر العقيدات الدرقية شائعة. ويمكن كشفها سريرياً لدى حوالي 4٪ من التعداد السكاني. وتشاهد في حوالي 50٪ من التعداد السكاني لدى تشريح الجثة. عادة ما تكون العقيدات السليمة أوراماً غدية جريبية أو عقيدات غروانية أو كيسات سليمة، أو التهاب درق عقيدي. يمكن مشاهدة عقيدة مسيطرة على الفحص السريري لدى مرضى التهاب الدرق لهاشيموتو، لكن التقييم بالأمواج فوق الصوتية قد يظهر عقيدات متعددة. ورغم أن الغالبية العظمى من العقيدات تكون سليمة، لكن تبقى نسبة خبيثة من العقيدات الخبيثة. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر معظم الخباثات الدرقية من نمط الخباثات منخفضة الدرجة. يمكن للقصة المرضية والفحص السريري والفحوص المخبرية أن تفيد في التمييز بين الآفات السليمة والخبيثة (الجدول 65-6). على سبيل المثال، يعتبر وجود إصابة في العقد اللمفاوية أو بحة صوت مشعراً قوياً على الخباثة.

يعتبر التعرض أثناء الطفولة أو المراهقة لتشعيع الرأس والعنق العامل المسبب الرئيسي للسرطان الدرقي. في الماضي، كان التشعيع يستخدم لمعالجة الغدة الصعترية thymus المتضخمة، وآفات اللوزتين tonsillar والأورام الوعائية الدموية hemangioma وحب الشباب acne. أما في الوقت الحاضر، فقد أصبح التعرض للأشعة من المؤسسات النووية (مثلاً تشرنوبيل في أوكرانيا) عاملاً مساهماً في زيادة نسبة حدوث سرطان الدرق. ترتبط نسبة حدوث سرطان الدرق بشكل واضح بجرعة الإشعاع فوق 1500 راد. يعتبر الـ TSH عاملاً مساعداً على حدوث السرطان، لذلك قد يستفيد المرضى المتعرضين لجرعات عالية من الإشعاع من كبت TSH بواسطة الهرمون الدرقي. ويجب على المرضى المتعرضين سابقاً للإشعاع أن يجروا فحصاً سريرياً لجس الدرق كل سنتين. وفي حالة غياب آفة محسوسة، لا تكون هنالك ضرورة للوسائل التصويرية.

إن الحالة الدرقية لمريض لديه عقيدة درقية قد تستدعي تقييماً إضافياً. حيث أن المريض المصاب بفرط نشاط درقي غالباً ما يكون مصاباً بعقيدة سمية أو التهاب درق، في حين أن المريض المصاب بقصور غالباً ما تكون العقيدة الموجودة لديه هي المسيطرة في غدة مصابة بالتهاب درق لهاشيموتو. ونادراً ما يصاب هؤلاء المرضى

الجدول 65-6: عوامل الخطورة العالية للخباثة في عقيدة درقية

| |
|---|
| **القصة المرضية** |
| تشعيع رأس/عنق. |
| التعرض لإشعاعات نووية. |
| النمو السريع |
| البدء الحديث |
| صغر العمر |
| الجنس الذكري |
| سبة حدوث عائلية (السرطانة اللبية) |
| **الفحص السريري** |
| بنية قاسية للعقيدة |
| تثبت الغدة |
| إصابة عقد لمفاوية |
| شلل الحبل الصوتي |
| انتقالات بعيدة |
| **الموجودات المخبرية/الشعاعية** |
| ارتفاع مستوى الكالسيتونين في الدم |
| عقدة باردة على الومضان بالتكنيسيوم |
| آفة صلبة بالأمواج فوق الصوتية |
| المعالجة بالتيروكسين-ل |
| لا استجابة |

بالخباثة. يجب أن يخضع المرضى ذوو السواء الدرقي مع عقيدة مفردة إلى خزعة بالرشافة FNA. وتعتبر هذه الخزعة عملية آمنة تقلص الحاجة إلى إجراء استئصال جراحي. ويمكن للمشرح المرضي الخبير أن يميز معظم الآفات السليمة (75٪ من جميع الخزعات). بالإضافة إلى ذلك، يمكن تمييز الآفات الخبيثة (5٪ من الخزعات) مثل السرطانة الحليمية وغير المصنعة واللبية بشكل نوعي. لكن، لا يمكن عادة تمييز التنشؤ الجريبي إن كان سليماً أو خبيثاً بالخزعة بالرشافة FNA، وبالتالي يعتبر وجود تقرير نسيجي يشير إلى تنشؤ جريبي، مع وجود شكل نسيجي. مدعاة للاستئصال الجراحي.

في الماضي، كان يتم استخدام الومضان الدرقي في تقييم العقيدات الدرقية المفردة. حيث اعتبرت العقيدات الحارة سليمة دوماً تقريباً. في حين أن معظم السرطانات تكون باردة، لكن بسبب أن معظم الآفات السليمة تكون أيضاً باردة. يبقى هؤلاء المرضى بحاجة لإجراء FNA. لذلك أصبح الومضان الدرقي يدعم كثيراً بالرشافة من أجل تقييم العقيدات الدرقية.

يمكن للعقيدات الدرقية السليمة أن تعالج بالمعالجة المثبطة بالتيروكسين-ل مع متابعة وفحص الدرق بشكل منتظم كل 6 شهور. يحدث تراجع هام في حجم العقيدة في حالات قليلة ويمكن أن تراقب بالأمواج فوق الصوتية. وتبقى معظم الآفات السليمة وبعض السرطانات دون تغيير بالحجم. وعند حدوث أية زيادة بالحجم مع كون المريض موضوعاً على معالجة تثبيطية يجب إعادة التقييم من جديد.

## السرطانة الدرقية

تعتبر السرطانة الحليمية papillary النمط الأكثر شيوعاً في السرطانة الدرقية (65-70٪). في حين تحدث السرطانات الأخرى بتواتر أقل. وهي السرطانة الجريبية follicular (20٪) والسرطانة غير المصنعة anaplastic (5-10٪) والسرطانة اللبية medullary (5٪) واللمفوما (1٪). تترافق السرطانة الحليمية مع غزو موضعي وانتشار للعقد اللمفاوية. ويترافق سوء الإنذار مع غزو المحفظة الدرقية وحجم أكبر من 2.5 سم وعمر عند البدء أكبر من 45 سنة، وكون السرطان من النمط طويل الخلايا ووجود إصابة للعقد اللمفاوية. وتكون السرطانة الجريبية عادة أكثر هجومية من الحليمية ويمكن أن تنتشر بالغزو الموضعي للعقد اللمفاوية أو دموياً إلى العظام أو الدماغ أو الرئة. وقد يتظاهر المرضى بانتقالات قبل تشخيص الآفة الدرقية البدئية. تميل السرطانة غير المصنعة إلى الحدوث عند الأشخاص كبار السن (>50 سنة) وتكون هجومية جداً وتؤدي بسرعة إلى حدوث الألم وعسرة البلع وبحة الصوت. وعادة ما تحدث الوفاة خلال سنة من الإصابة.

تشتق السرطانة اللبية من الخلايا جانب الجريبية المنتجة للكالسيتونين، وتعتبر أكثر خباثة من السرطانة الحليمية والجريبية. وتكون متعددة البؤر وتنتشر موضعياً ونحو البعيد. يمكن أن تكون متفرقة أو عائلية. وعندما تكون عائلية، يتم توارثها بنمط جسمي مسيطر وتكون جزءاً من متلازمة الأورام الصماوية المتعددة من النمط IIA (سرطانة لبية درقية - ورم قواتم pheochromocytoma- فرط نشاط جارات الدرق hyperparathyroidism) أو النمط IIB (سرطانة لبية درقية - أورام عصبية مخاطية mucosal neuroma-أورام عصبية عقيدية معوية intestinal ganglioneuroma-منظر شبيه بمتلازمة مارفان marfanoid habitus ورم قواتم). ويؤدي ارتفاع مستويات الكالسيتونين في المصل إلى تأكيد التشخيص. ويجب إجراء تقييم لطفرات طليعة المورثة السرطانية RET لدى مرضى السرطانة اللبية، وعند وجودها يجب فحص جميع أقارب المريض من الدرجة الأولى.

## المعالجة

يمكن إجراء استئصال فص درقي في السرطانات الحليمية التي تكون أقل من 1.5 سم. ويحتاج هؤلاء المرضى إلى معالجة تثبيطية بالتيروكسين-ل وفحص سنوي للغدة. وتحتاج السرطانات الحليمية الأكبر والجريبية إلى استئصال درق قرب تام، مع تجريف عنق معدل إذا كانت هنالك دلائل على وجود انتقالات للعقد اللمفاوية. وبعد العمل الجراحي، يتم إعطاء T3 لفترة شهري. ويتم إيقاف الدواء لفترة أسبوعين. ومن ثم يتم فحص المريض بالومضان بالمركب 3mCi لليود 131. إذا تم قنص اليود، يتم معالجة المريض باليود 131 حتى يتوقف هذا القنص. ومن ثم يتم إعطاء التيروكسين-ل بمقادير كافية لتثبيط مستويات TSH في المصل إلى المستوى تحت الطبيعي. ويجب فحص العنق بشكل متكرر بحثاً عن الكتل بالإضافة إلى قياس مستويات الغلوبولين الدرقي في المصل. يتم تقييم النكس والانتقالات أيضاً عبر إجراء ومضان لكامل الجسم باليود 131والذي يجرى تحت تحريض TSH، الذي يزيد قنص اليود 131من قبل النسيج الدرقي. ويمكن الوصول إلى مستويات عالية من الـ TSH عن طريق إيقاف التثبيط بالتيروكسين-ل لفترة 6 أسابيع. ويمكن كبديل (من أجل تجنب القصور الدرقي العرضي الناجم عن ذلك) إعطاء الـ TSH البشري المعاد تركيبه مع بقاء المريض على الهرمون الدرقي. إن ارتفاع مستويات الغلوبولين الدرقي في المصل يقترح وجود نكس في السرطانة الدرقية. يمكن معالجة الآفات الموضعية أو الانتقالية البعيدة التي تقتنص اليود 131 (في ومضان كامل الجسم) باليود الفعال شعاعياً بعد إيقاف المعالجة التعويضية بالهرمون الدرقي، في حين أن تلك الآفات التي لا تقتنص اليود 131 يمكن معالجتها بالمعالجة الموضعة بالأشعة السينية. تحتاج السرطانة اللبية في الدرق إلى استئصال درق تام مع استئصال العقد

اللمفاوية المركزية في العنق. يتم تحديد كمال العملية عبر قياس مستوى الكالسيتونين في المصل، والذي يستخدم أيضاً في مراقبة النكس.

تعالج السرطانة غير المصنعة باستئصال البرزخ لتأكيد التشخيص ولمنع انضغاط الرغامى، ومن ثم يتم تطبيق المعالجة الشعاعية التلطيفية بالأشعة السينية. كما يتم علاج اللمفومات الدرقية أيضا بالأشعة السينية.

يعتبر إنذار السرطانات الدرقية جيدة التمايز جيدة. ويعتبر العمر عند وضع التشخيص وجنس المصاب أكثر العوامل الإنذارية أهمية، حيث يتمتع الرجال فوق عمر الأربعين والنساء فوق عمر الخمسين بنسبة نكس ووفيات أعلى من المرضى الأصغر عمراً. تصل نسبة البقيا لخمس سنوات في السرطانة اللبية الغازية إلى 50٪، في حين أن معدل البقيا في السرطانة غير المصنعة لا يتجاوز 6 شهور.

## افـــــــــــاق مســـــــــــتقبلية

- تطوير محضرات من ثلاثي يودو التيرونين قصيرة الأمد، مما يسمح بمعالجة القصور الدرقي بمشاركة ثلاثي يودو التيرونين والتيروكسين . ل.
- استخدام الهرمون الحاث للدرق TSH المعاد تركيبه بالمشاركة مع اليود الفعال شعاعياً لمعالجة السلعات الدرقية عند مرضى السواء الدرقي ونكس وانتقالات السرطانة الدرقية.
- قبول خطة مسح TSH لكشف الآفة الدرقية غير العرضية

XI

# الفصل 66
# الغـــدة الكظريـــة

## الغدة الكظرية من الناحية الفيزيولوجية

تقع الغدة الكظرية adrenal gland على القطب العلوي لكل كلية وتتألف من منطقتين منفصلتين: القشر cortex واللب medulla. يتألف القشر الكظري من ثلاث مناطق تشريحية هي المنطقة الخارجية الحبيبية zona glomerulosa والتي تفرز الألدوسترون الستيروئيدي القشري المعدني، والمنطقة المتوسطة الحزمية zona fasciculate والتي تفرز الكورتيزول، والمنطقة الداخلية الشبكية zona reticularis التي تفرز الأندروجينات الكظرية. أما اللب الكظري فيتوضع في مركز الغدة ويرتبط وظيفياً مع الجهاز العصبي الودي ويفرز الكاتيكول أمينات (الأدرينالين والنور أدرينالين) استجابة للشدة.

يتم تركيب جميع الهرمونات الستيروئيدية بدءاً من الكورتيزول ويتواسط هذا التركيب سلسلة من التفاعلات المنتظمة المتواسطة أنزيمياً (الشكل 66-1). تقوم الستيروئيدات القشرية السكرية glucocorticoid بالتأثير على الاستقلاب والوظيفة القلبية الوعائية والسلوك والاستجابة الالتهابية/المناعية (الجدول 66-1). يتم إفراز الكورتيزول (وهو الستيروئيد القشري السكري البشري الطبيعي) من قبل الغدتين الكظريتين استجابة للتحريض الهرموني (ذو التبديل اليومي والمحرض بالشدة) الذي يحدثه الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH. تبدي مستويات الكورتيزول في البلاسما نمطاً يختلف خلال اليوم، حيث تكون أعلى في ساعات الصباح. يشكل ACTH ببتيداً عصبياً مؤلفاً من 39 حمض أميني، وهو جزء من طليعة البروأوبيوميلانوكورتين (POMC)، الذي يحتوي أيضاً على الإندروفين بيتا والليبوتروبين بيتا وببتيد الفص المتوسط المشابه لموجه القشر الكظري CLIP، والعديد من الهرمونات المحرضة للخلايا القتامينية MSH. يتم تنظيم إفراز ACTH من قبل الغدة النخامية بشكل بدئي عبر اثنين من عديدات الببتيد الوطائية هما الهرمون المحرر لموجه القشر الكظري CRH المؤلف من 41 حمض أميني، والفازوبريسين عشاري الببتيد. تبدي الستيروئيدات القشرية السكرية تأثيراً مثبطاً بالتلقيم الراجع على إفراز ACTH وCRH. إن المحور الدماغي الوطائي النخامي الكظري HPA يتدخل ويؤثر على وظائف التكاثر والنمو والدرق على عدة مستويات، وتملك الستيروئيدات القشرية السكرية مساهمة رئيسية في جميع المستويات.

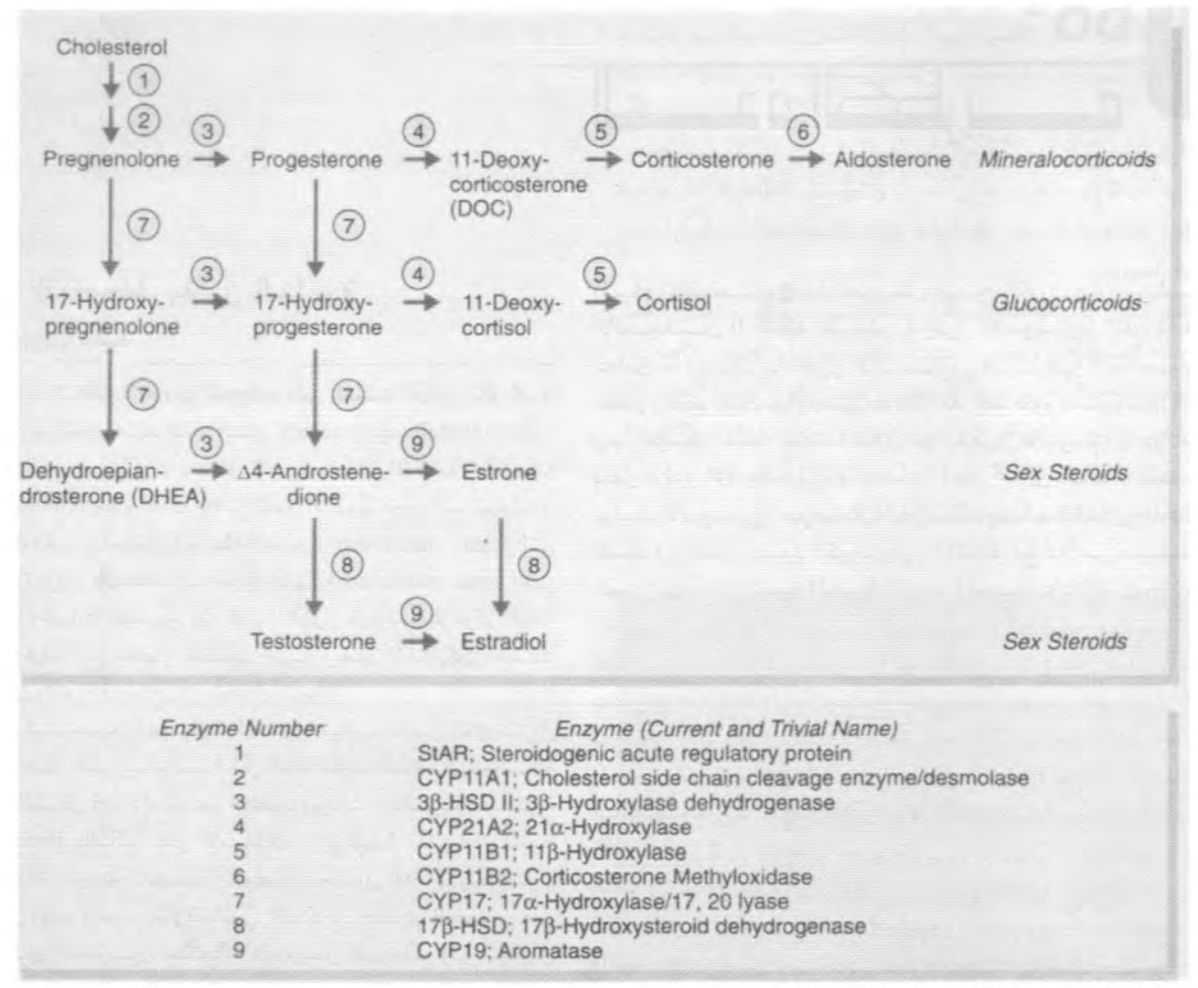
يعتبر جهاز الرينين - أنجيوتانسين (الشكل 66-3) المنظم الرئيسي لإفراز الألدوسترون. تقوم الخلايا جنيب الكبيبة juxtaglomerular بإفراز الرينين استجابة لانخفاض الحجم الدوراني و/أو تناقص ضغط الإرواء الكبي. يعتبر الرينين من أنزيمات تحديد المعدل والذي يقوم بفصم مولد الأنجيوتانسين ذو الوزن الجزيئي 60 كيلو دالتون (الذي يتركب في الكبد) إلى الأنجيوتانسين I وهو ببتيد عشاري غير فعال حيوياً. ينقلب الأنجيوتانسين I بسرعة إلى ببتيد ثماني هو الأنجيوتانسين II بتأثير الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في الرئة وأنسجة أخرى. ويعتبر الأنجيوتانسين II مقبضاً وعائياً فعالاً ويحرض إنتاج الألدوسترون دون تحريض إنتاج الكورتيزول. ويشكل الأنجيوتانسين II المنظم المسيطر في إفراز الألدوسترون. لكن هنالك عوامل أخرى تؤثر في إفراز الألدوسترون مثل تركيز البوتاسيوم في المصل وحجم البلاسما ومستويات ACTH. كما تقوم مستويات ACTH أيضاً بتوسط النمط المختلف خلال اليوم لإفراز الألدوسترون، وبالتالي يكون تركيز الألدوسترون في البلاسما أعلى خلال ساعات الصباح. يرتبط الألدوسترون مع مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية النمط I. بالمقابل، يقوم الكورتيزول بالارتباط مع كلاً من مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية النمط I ومستقبلات الستيروئيدات القشرية السكرية النمط II، إلا أن الارتباط الوظيفي مع المستقبل الأول يكون محدوداً بأنزيم 11 بيتا نازع هيدروجين هيدروكسي ستيروئيد (11β-HSD) النمط II، الذي يقوم بتقويض الكورتيزول إلى كورتيزون غير فعال. ويتم تواسط توافر الكورتيزول للارتباط مع المستقبل الستيروئيدي القشري السكري بأنزيم 11β-HSD النمط I، الذي يتدخل في تحويل الكورتيزون والكورتيزول. يؤدي ارتباط الألدوسترون إلى المستقبل الستيروئيدي القشري المعدني الهيولي إلى امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم والهيدروجين من قبل الأنابيب الكلوية. ويؤدي زيادة مستوى الصوديوم وتناقص مستوى البوتاسيوم والهيدروجين الناتج إلى تأمين آلية تلقيم راجع تقم بكبح الرينين. وبالتالي إفراز الألدوسترون.

إن حوالي 5٪ من الكورتيزول و40٪ من الألدوسترون الجائلين في الدوران تكون بالشكل الحر، أما الباقي فيرتبط مع الألبومين والغلوبولين الرابط للستيروئيدات القشرية.

تتضمن طلائع الأندروجينات الكظرية دي هيدروإبي أندروستيرون DHEA ومشتقه السلفاتي والأندروستانديون. تتركب هذه الطلائع في المنطقة الشبكية تحت تأثير الACTH وعوامل أخرى محرضة للأندروجينات الكظرية. ورغم أنهم يملكون فعالية أندروجينية مهمة منخفضة، إلا أنهم يساهمون في فعالية الأندروجينات عبر انقلابهم محيطياً إلى تيستيسترون ودي هيدرو تيستيسترون. إن زيادة الأندروجينات الكظرية لا تملك نتائج سريرية عند الرجال، لكن عند النساء يؤدي الانقلاب المحيطي للإفراز الزائد من طلائع الأندروجينات الكظرية إلى حدوث العد والشعرانية ومظاهر الرجولة. وبسبب وجود إنتاج منسلي للأندروجينات والأستروجينات وإفراز النور أدرينالين من العقد الودية، لا يتم تمييز حالات سريرية لعوز الأندروجينات والكاتيكول أمينات الكظرية.

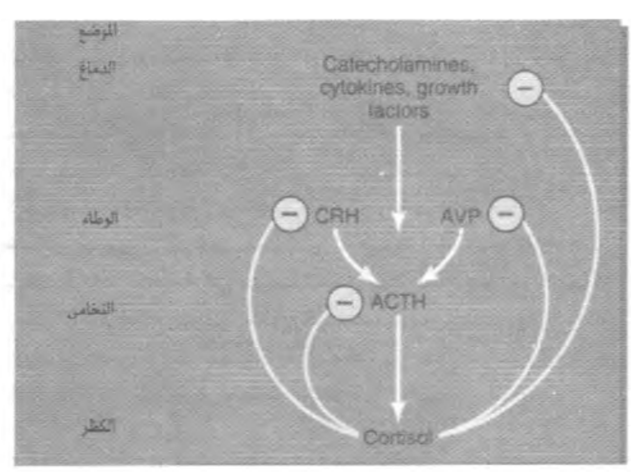
## القصور الكظري

إن القصور الستيروئيدي القشري السكري يمكن أن يكون بدئياً (ينجم عن تخرب أو سوء وظيفة قشر الكظر) أو ثانوياً (ينجم عن عوز إفراز ACTH) (الجدول 66-2). إن التخريب المناعي الذاتي للغدتين الكظريتين (داء أديسون) يعتبر السبب الأكثر شيوعاً للقصور الكظري البدئي في البلدان الصناعية، ويكون مسؤولاً عن حوالي 65٪ من الحالات.

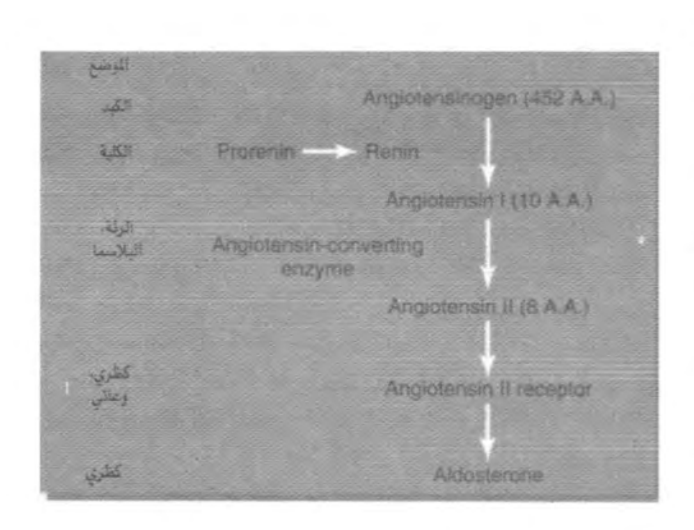



| *Enzyme Number* | *Enzyme (Current and Trivial Name)* |
|---|---|
| 1 | StAR; Steroidogenic acute regulatory protein |
| 2 | CYP11A1; Cholesterol side chain cleavage enzyme/desmolase |
| 3 | 3β-HSD II; 3β-Hydroxylase dehydrogenase |
| 4 | CYP21A2; 21α-Hydroxylase |
| 5 | CYP11B1; 11β-Hydroxylase |
| 6 | CYP11B2; Corticosterone Methyloxidase |
| 7 | CYP17; 17α-Hydroxylase/17, 20 lyase |
| 8 | 17β-HSD; 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase |
| 9 | CYP19; Aromatase |

**الشكل 66–1**: طرق التركيب الحيوي للستيروئيدات.




**الشكل 66–2**: المحور الدماغي الوطائي النخامي الكظري. ACTH= الهرمون الموجه للقشر الكظري. AVP= الأرجنين فازوبريسين. CRH= الهرمون المحرر لموجهات القشر الكظري.




**الشكل 66–3**: محور الرينين ـ أنجيوتانسين ـ ألدوسترون. A.A= حموض أمينية.

**الجدول 66-1: تأثيرات الستيروئيدات، القشرية السكرية**

**المحافظة على الاستقرار الاستقلابي**

تنظيم مستوى سكر الدم، تأثيرات مساعدة في تركيب الغلوكوز، زيادة تركيب الغليكوجين

زيادة مستويات الأنسولين، تأثيرات مساعدة على الهرمونات الحالة للشحوم

زيادة الاستقلابي الهدمي. تناقص الاستقلاب البنائي (ماعدا الشحم). تثبيط محور هرمون النمو

تثبيط محور التكاثر

فعالية ستيروئيدية قشرية للكورتيزول

**التأثير على النسج الضامة**

تسبب فقدان الكولاجين والنسيج الضام

**تأثيرات على استقرار الكالسيوم**

تحريض كاسرات العظم، تثبيط بانيات العظم.

إنقاص امتصاص الكالسيوم معوياً، تحريض تحرير هرمون جارات الدرق، زيادة إطراح الكالسيوم بولياً، تناقص عود امتصاص الفوسفات.

**المحافظة على الوظيفة القلبية الوعائية**

زيادة النتاج القلبي

زيادة المقوية الوعائية

تأثيرات مساعدة للهرمونات الرافعة لضغط الدم، زيادة احتباس الصوديوم

**تأثير على السلوك ووظيفة الإدراك**

**تأثيرات على الجهاز المناعي**

زيادة تركيز الكريات البيض داخل الأوعية

إنقاص هجرة الخلايا الالتهابية إلى موضع الأذية

تثبيط الجهاز المناعي ( انحلال التيموس thymolysis. كبت السيتوكينات، والبروستانوئيد، والكينين، والسيروتونين، والهيستامين والكولاجيناز ومفعل البلاسمينوجين)

عادة ينخفض إنتاج كلاً من الستيروتيدات القشرية السكرية والمعدنية معاً في هذه الحالة. وقد تكون قاتلة إن لم تعالج. وقد نشاهد أحياناً حالات من عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية أو السكرية المعزولة. وقد أصبح من الواضح أن حالات القصور الكظري الخفيفة (مثل القصور الدرقي تحت السريري المناقش في الفصل 65) يجب أن يتم تشخيصها وعلاجها أيضاً. وتكون وظيفة اللب الكظري عادة سليمة. إن حوالي 70٪ من مرضى داء أديسون توجد لديهم أضداد موجهة للكظر.

كان التدرن يعتبر السبب الأكثر شيوعاً للقصور الكظري. لكن نسبة حدوثه في العالم الصناعي تناقصت منذ عقد الستينات. وأصبح مسئولاً حالياً عن 15-20 ٪ فقط من حالات القصور الكظري. كما تشاهد الغدد الكظرية المتكلسة في 50 ٪ من الحالات. ومن الأسباب النادرة للقصور الكظري نجد الانتانات الفطرية والانتان بالحمة المضخمة للخلايا cytomegalovirus، والارتشاحات الانتقالية في الكظر، والساركوئيد، والداء النشواني والهيماتوكروماتوز والأذية الرضية لكلتا الغدتين. والنزف الكظري ثنائي الجانب والانتان (عادة تجرثم الدم بالسحائيات). كما أن العديد من مرضى الانتان بحمة عوز المناعة المكتسب ينخفض لديهم المخزون الكظري دون حدوث قصور كظري واضح. وتتضمن الأسباب الخلقية للقصور الكظري فرط التنسج الكظري الخلقي (سوف يناقش) وعدم الاستجابة الكظرية للACTH

**الجدول 66-2: متلازمات القصور القشري الكظري**

**آفات كظرية بدئية**

***عوز مشترك للستيروئيدات القشرية المعدنية والسكرية معاً***

***مناعي ذاتي***

داء مناعي ذاتي معزول (داء أديسون)

المتلازمة المناعية الذاتية متعددة الغدد النمط I

المتلازمة المناعية الذاتية متعددة الغدد النمط II

انتاني

تدرن

فطور

الحمة المضخمة للخلايا

حمة عوز المناعة البشري

وعائية

نزف كظري ثنائي الجانب

انتان دم

اعتلال تخثر

خثار / صمة

احتشاء كظري

ارتشاحية

لمفوما / سرطانة انتقالية

ساركوئيد

داء نشواني

الهيموكروماتوز

خلقية

فرط تنسج كظري خلقي

عوز 21-هيدروكسيلاز.

عوز ol-3β نازعة الهيدروجين.

عوز ديسمولاز20-22

عدم الاستجابة الكظرية للACTH

عسرة التصنع الكظري الخلقي

الحثل الكظري البيضاوي

الاعتلال العصبي النقوي الكظري.

علاجية

استئصال كظر ثنائي الجانب

دوائي: ميتريبون، أمينوغلوتاميد، تريلومستان، كيتوكونازول، o,p`-DDD ، RU-486.

***عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية فقط دون السكرية***

عوز كورتيكوستيرون ميتيل أوكسيداز

ضعف موضع في المنطقة الكبية

المعالجة بالهيبارين

آفات خطيرة حرجة

مثبطات الأنزيم القالب

**آفات كظرية ثانوية**

***قصور كظري ثانوي***

قصور وطائي/نخامي.

ستيروئيدات قشرية سكرية من مصدر خارج الجسم.

بعد استئصال ورم مفرز للACTH.

***نقص الألدوسترونية ناقص الرينين***

اعتلال الكلية السكري

آفات أنبوبية خلالية

انسداد الطريق البولي

اعتلال كلوي محرك ذاتي.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

أدوية بيتا الأدرينرجية.

وعسرة التصنع الكظري الخلقي، بالإضافة إلى آفتين تؤثران على استقلاب الدسم هما الحثل الكظري البيضاوي adrenoleukodystrophy والاعتلال العصبي النقوي الكظري adrenomyloneuropathy. وتشمل الأسباب العلاجية للقصور الكلوي كلاً من استئصال الكظر ثنائي الجانب والعوامل التي تثبط التركيب الحيوي للكورتيزول (ميتريبون، أمينوغلوتاميد، تريلوستان، كيتوكونازول) والأدوية الحالة للكظر (ميتوتان [o, p'-DDD] )، دواء الميفيبريستين المعاكس للستيروئيدات القشرية السكرية (RU-486).

قد يكون داء أديسون جزءاً من متلازمتين مميزتين متعددتي الغدد ذات منشأ مناعي ذاتي. تتميز المتلازمة المناعية الذاتية عديدة الغدد من النمط الأول I(و تسمى أيضاً سوء تصنع الطبقة الخارجية المناعي الذاتي متعدد الغدد بالمبيضات، أو متلازمة الفشل عديد الغدد المناعي الذاتي ) بثلاثية من قصور جارات الدرق والقصور الكظري وداء المبيضات الجلدي المخاطي. وتشمل التظاهرات الأخرى الأقل تواتراً كلاً من القصور الدرقي وفشل المناسل وسوء الامتصاص الهضمي والداء السكري المعتمد على الأنسولين والحاصة البقعية alopecia areata والحاصة الشاملة al. totalis، وفقر الدم الخبيث والبهاق والتهاب الكبد المزمن الفعال واعتلال التقرن ونقص تصنع الميناء السنية والأظافر والتهاب النخامى وغياب الطحال asplenism والتحصي الصفراوي. تتظاهر هذه المتلازمة في الطفولة. أما المتلازمة المناعية الذاتية عديدة الغدد من النمط الثاني II ( وتسمى أيضاً متلازمة شميدت) فتتميز بداء أديسون وآفة درقية مناعية ذاتية (داء غريف أو التهاب الدرق لهاشيموتو) وداء سكري معتمد على الأنسولين. وتشمل الآفات الأخرى المرافقة كلاً من فقر الدم الخبيث والبهاق والقصور المنسلي والتهاب النخامى والداء الزلاقي والوهن العضلي الوخيم والتشمع الصفراوي البدئي ومتلازمة جوغرن والذئبة الحمامية lupus erythematosus وداء باركنسون. عادة ما تظهر هذه المتلازمة عند البالغين.

يتظاهر القصور الكظري عادة وبشكل شائع بفقدان وزن وزيادة التعب والإقياء والإسهال أو القمه، والجوع للملح. كما قد تحدث آلام عضلية ومفصلية، ألم بطني، دوار الوضعة. تحدث علامات زيادة التصبغ (والتي تشاهد بشكل أساسي على سطوح الباسطات وثنية الراحتين ومخاطية الخدين) تالية لزيادة إنتاج ACTH وبقية الببتيدات المرتبطة بالPOMC من قبل النخامى. وتشمل الشذوذات المخبرية كلاً من نقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم وحماض استقلابي خفيف ولاآزوتية الدم وفرط كلس الدم وفقر دم وكثرة اللمفاويات وكثرة الحمضات. وقد نشاهد أيضاً نقص سكر الدم، خاصة عند الأطفال.

يعتبر القصور الكظري الحاد حالة إسعافية، ويجب عدم تأخير المعالجة بانتظار نتائج التحاليل. لدى مريض بحالة حرجة مع نقص حجم الدم، يتم أخذ عينة من البلاسما لقياس الكورتيزول وACTH والألدوسترون والرينين، ومن ثم تبدأ المعالجة فوراً بإعطاء جرعات وريدية من الهيدروكورتيزون 100 ملغ مع تسريب المحلول الفيزيولوجي وريدياً. إن وصول تركيز الكورتيزول في البلاسما إلى أكثر من 34 مكغ/دل يشير إلى تشخيص العاصفة الكظرية، في حين أن تركيز أقل من 20 مكغ/دل في سياق حالة صدمة يكون متوافقاً مع قصور كظري. ويعتبر تركيز بين قيمتي 20 و34 مكغ/دل في سياق مريض بحالة حرجة مشعراً لقصور كظري جزئي.

لدى المريض الذي يظهر أعراضاً مزمنة، يجب إجراء اختبار cosyntropin أحادي الساعة. في هذا الاختبار، يتم إعطاء 0.25 ملغ من ACTH (1-24) (cosyntropin) وريدياً، ويتم قياس مستوى الكورتيزول في البلاسما فوراً وبعد 30-60 دقيقة. تتجلى الاستجابة الطبيعية بتركيز للكورتيزول في البلاسما أكثر من 20 مكغ/دل في أي وقت خلال الاختبار. إن المريض الذي يبدي تركيزاً قاعدياً للكورتيزول الصباحي في البلاسما أقل من 5 مكغ/دل وتركيزاً للكورتيزول المحرض أقل من 18 مكغ/دل غالباً ما يكون لديه قصور كظري واضح للعيان ويحتاج لتلقي العلاج. في حين يشير تركيز الكورتيزول الصباحي القاعدي الموجود بين قيمتي 10 و18 مكغ/دل المتشارك مع مستوى تركيز للكورتيزول المحرض أقل من 18 مكغ/دل إلى ضعف المخزون الكظري ويحتاج إلى تطبيق المعالجة المعيضة بالكورتيزول في حالات الشدة (كما سنرى لاحقاً). في الوقت الحاضر، يستخدم اختبار cosyntropin بمقدار 1مكغ لتقييم القصور الكظري الجزئي. ويمكن لهذا الاختبار أن يميز المزيد من المرضى الذين هم بحاجة إلى تعويض الكورتيزول خلال حالات الشدة، لكن يجب عدم استخدامه لتحديد المرضى الذين يحتاجون لتعويض الكورتيزول بشكل يومي ومستمر.

حالما يتم وضع تشخيص القصور الكظري، يجب التمييز بين القصور البدئي والثانوي. ينجم القصور الكظري الثانوي عن التحريض غير الكافي لقشر الكظر بالACTH، وقد ينجم ذلك عن آفات في أي مستوى على طول المحور HPA الوطائي النخامي الكظري، أو كنتيجة للتثبيط طويل الأمد للمحور الوطائي النخامي الكظري بتأثير إعطاء الستيروئيدات القشرية السكرية من مصدر خارجي. يتظاهر القصور الكظري الثانوي بشكل مماثل للقصور البدئي مع بعض الاختلافات القليلة المهمة: بسبب انخفاض مستوى الACTH وبقية الببتيدات المرتبطة بالPOMC في القصور الكظري الثانوي، لا يشاهد هنا فرط التصبغ. كما أن بقاء مستويات الستيروئيدات القشرية المعدنية طبيعياً في القصور الكظري الثانوي يؤدي إلى غياب أعراض الجوع للملح بالإضافة إلى الشذوذات المخبرية من فرط بوتاسيوم وحماض استقلابي. لكن غالباً ما يكون نقص الصوديوم موجوداً بسبب زيادة إفراز الهرمون المضاد للإدرار ADH (الناجم عن نقص الحجم وتشارك إفراز ADH مع CRH) الذي يرافق عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية، الأمر الذي يؤدي إلى نقص إطراح الماء. وحيث أن موجه القشر الكظري هو الأكثر محافظة من ضمن الهرمونات النخامية. لذلك غالباً ما نشاهد لدى مريض القصور الكظري الثانوي الناجم عن آفة نخامية أعراض و/أو شذوذات مخبرية تتوافق مع قصور درقي أو قصور منسلي أو عوز هرمون النمو. وبغية تمييز القصور الكظري البدئي عن القصور الثانوي، يتم قياس قيمة ACTH الصباحية القاعدية في البلاسما ومستوى الألدوسترون الانتصابي(الوقوف لساعتين على الأقل) في المصل وفعالية الرينين في البلاسما. تتوافق قيمة أكبر من 20 بيكوغرام/مل لمستوى ACTH في البلاسما (الطبيعي بين 5-30 بيكو غرام/دل) مع قصور كظري بدئي، في حين أن القيمة التي تكون أقل من 20 بيكو غرام /دل \ تعكس قصوراً كظرياً ثانوياً. كما يتوافق مقدار أكبر من 3 نانوغرام/مل/ساعة لفعالية الرينين الانتصابية في البلاسما مترافقاً مع كبح مستوى الألدوسترون مع القصور الكظري البدئي، في حين أن قيمة أقل من 3نانوغرام/مل/ساعة تعكس غالباً قصوراً كظرياً ثانوياً. ويكون اختبار cosyntropin لساعة واحدة مثبطاً في كل من القصور البدئي والثانوي.

يحدث القصور الكظري الثانوي بشكل شائع بعد إيقاف إعطاء الستيروئيدات القشرية السكرية. وتؤدي المعالجة بالستيروئيدات القشرية السكرية كل يومين (إن كانت ممكنة) إلى كبت أقل للمحور HPA من المعالجة اليومية بها. يتألف السير الطبيعي للشفاء من كبح الكظر عادة في البدء بتزايد تدريجي في مستويات ACTH ويليه عودة

مستويات الكورتيزول البلاسمية إلى طبيعتها ومن ثم عودة الاستجابة الطبيعية نحو ACTH بإفراز الكورتيزول. وقد يستغرق الشفاء الكامل للمحور HPA أحياناً سنة كاملة، ويبدو أن المرحلة التي تستهلك الوقت هي مرحلة شفاء العصبونات المفرزة لـ CRH.

## المعالجة

بعد إيقاف حالة القصور الكظري الحاد. يحتاج مرضى داء أديسون إلى معالجة معيضة مدى الحياة بالستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية معاً. ولسوء الحظ، يقوم معظم الأطباء بتطبيق معالجة مفرطة من جهة الستيروئيدات القشرية السكرية ومعالجة ناقصة من جهة الستيروئيدات القشرية المعدنية. وحيث أن المعالجة المفرطة بالستيروئيدات السكرية تؤدي إلى زيادة كبيرة بالوزن وترقق عظام osteoporosis ينصح عادة باستخدام الجرعة الصغرى من الكورتيزول الممكن تحملها دون حدوث أعراض القصور الكظري (عادة الألم المفصلي). ويؤدي تطبيق جرعة بدئية 15-20 ملغ من الهيدروكورتيزون فور الاستيقاظ من النوم صباحاً و5 ملغ منه حوالي الساعة الرابعة بعد الظهر إلى محاكاة الجرعة الفيزيولوجية وينصح بها. إن المعالجة المعيضة بالستيروئيدات السكرية تكون متشابهة لدى معظم المرضى، في حين أن الوضع يختلف كثيراً بالنسبة للستيروئيدات المعدنية. إن الجرعة البدئية للفلودروكورتيزون الصنعي (ستيروئيد قشري معدني) يجب أن تكون 100 مكغ/يوم، ويجب تعديل الجرعة بغرض المحافظة على فعالية الرينين في البلاسما بين 1-3نانوغرام/مل/ساعة. إن وجود فعالية للرينين أعلى من 3نانوغرام/مل/ساعة لدى مريض يأخذ الجرعة الصحيحة من الستيروئيد القشري السكري تشير إلى معالجة ناقصة بالفلودروكورتيزون.

في حالات الشدة لمرض بسيط (الغثيان، الإقياء، حرارة أعلى من 100.5 درجة فهرنهايت) يجب مضاعفة جرعة الهيدروكورتيزون لفترة من الوقت قصيرة ما أمكن. وقد تؤدي عدم القدرة على بلع الهيدروكورتيزون بشكل أقراص إلى إعطائه حقناً. لكن لدى المرضى الذين يخضعون لشدة كبيرة (جراحة تتطلب التخدير العام، رض شديد) يجب أن يتلقوا 150-300 ملغ من الهيدروكورتيزون يومياً بطريق الحقن (عبر ثلاث جرعات مقسمة) مع تخفيف سريع إلى المعالجة المعيضة الطبيعية خلال فترة الشفاء. يجب أن يرتدي جميع المرضى سواراً يحوي معلومات طبية ويجب التوجيه لاستخدام الحقن العضلية الإسعافية للهيدروكورتيزون.

## نقص الألدوسترونية ناقص الرينين

يمكن أن ينجم عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية عن نقص إفراز الرينين من الكليتين. ويؤدي نقص الأنجيوتانسين في الدم إلى نقص ألدوسترون الدم مع ما يتلو ذلك من فرط بوتاسيوم حماض استقلابي مفرط الكلور. يكون تركيز الصوديوم في المصل عادة طبيعياً، لكن حجم البلاسما الكلي ينخفض غالباً. تكون مستويات الرينين والألدوسترون في البلاسما منخفضة ولا تستجيب للمحرضات. يعتبر الداء السكري والآفات الأنبوبية الخلالية المزمنة في الكليتين الحالات الأكثر شيوعاً التي تؤدي إلى إصابة الجهاز جنيب الكبي. هنالك حالة من نقص الألدوسترونية ناقص الرينين تنجم عن قصور عصبي ذاتي ويعتبر سبباً متكرراً لهبوط التوتر الانتصابي. هنالك بعض المحرضات مثل وضعية الوقوف أو هبوط الحجم (التي تتوسطها مستقبلات الضغط) لا تؤدي إلى استجابة طبيعية للرينين. كما أن إعطاء بعض الأدوية مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ومعاكسات مستقبلات بيتا الأدرينرجية يمكن أن تسبب أيضاً حالات من نقص الألدوسترون. وتعتبر الفلودروكورتيزون و/أو الميدودرين (مشابه لمستقبلات ألفا1) فعالة في تصحيح هبوط التوتر الانتصابي واضطرابات الشوارد الناجمة عن نقص ألدوسترون الدم.

## فرط التنسج الكظري الخلقي

يشير فرط التنسج الكظري الخلقي hyperplasia congenintal adrenal (CAH) إلى آفات تؤثر في التركيب الحيوي للستيروئيدات الكظرية وتؤدي إلى عوز الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية. وبسبب عوز التركيب الحيوي للكورتيزول، تحدث زيادة معاوضة في ACTH، مما يؤدي إلى فرط تنسج كظري وزيادة في إنتاج الستيروئيدات التي تؤدي إلى كبح إنتاج الأنزيم (انظر الشكل 66-1). هنالك خمسة أنماط رئيسية من CAH ، وتعتمد التظاهرات السريرية لكل نمط على نوعية الستيروئيدات التي تكون ناقصة وتلك التي تكون زائدة. تورث كل هذه المتلازمات بشكل صفة جسمية صاغرة مقهورة. يعتبر عوز 21-هيدروكسيلاز (CYP21) النمط الأكثر شيوعاً من هذه الاضطرابات ويشكل حوالي 95٪ من أسباب CAH. وفي هذه الحالة، يوجد فشل في تحول (بتأثير 21-هيدروكسيلاز) كلاً من 17-هيدروكسي بروجسترون والبروجسترون إلى 11-دي أوكسي كورتيزول و11-دي أوكسي كورتيزون، بالترتيب، مع ضعف إنتاج الكورتيزول والألدوسترون. يؤدي عوز الكورتيزول إلى زيادة تحرر ACTH، مما يؤدي إلى فرط إنتاج 17-هيدروكسي بروجسترون والبروجسترون. كما أن زيادة إنتاج ACTH تؤدي أيضاً إلى زيادة التركيب الحيوي للأندروستانديون وDHEA، الذي يمكن أن ينقلب إلى التيستيسترون. يمكن تصنيف مرضى عوز 21. هيدروكسيلاز إلى نمطين شكليين سريرين مميزين هما عوز 21. هيدروكسيلاز الكلاسيكي (الذي يشخص عادة عند الولادة أو أثناء مرحلة الطفولة) وعوز 21. هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر (الذي يتظاهر عادة خلال أو بعد البلوغ). إن حوالي ثلثي مرضى عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي يكون لديهم درجات مختلفة من عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية (الشكل الفاقد للملح)، في حين أن الثلث المتبقي لا يصاب بفقدان الملح (الشكل الاسترجالي البسيط). ويساهم كلاً من نقص إنتاج الألدوسترون وزيادة إنتاج الطلائع التي تعتبر معاكسة للستيروئيدات القشرية المعدنية (البروجسترون و17-هيدروكسي بروجسترون) في فقدان الملح في الشكل الفاقد للملح، والذي يكون فيه الحصار الأنزيمي أكثر شدة.

إن القياس الأكثر فائدة في تشخيص الشكل الكلاسيكي لعوز 21-هيدروكسيلاز هو قياس مستوى 17-هيدروكسي بروجسترون في البلاسما. حيث أن القيمة التي تتجاوز 200 نانو غرام/دل تتوافق مع التشخيص. يتظاهر عوز 21- هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر بشكل متغير مشابه لعوز 21- هيدروكسيلاز الكلاسيكي ويتميز بعوز أنزيمي معتدل. ويعتبر ذلك الاضطراب الوراثي ذو الصفة الجسمية الصاغرة الأكثر شيوعاً عند الإنسان ويشاهد بشكل خاص لدى اليهود الأشكيناز.

تتظاهر هذه المتلازمة عادة خلال وقت البلوغ مع علامات للاسترجال (الشعرانية وحب الشباب) وانقطاع الطمث أو قلة الطمث. ويجب التفكير بها لدى النساء اللواتي يصبن بشعرانية واضطرابات طمثية أو عقم غير مفسرين. يتم تشخيص الحالة من ارتفاع مستوى 17-هيدروكسي بروجسترون في البلاسما (< 1500 نانوغرام/دل) بعد ثلاثين دقيقة من إعطاء 0.25 ملغ من (1-24)ACTH الصنعي.

إن هدف المعالجة في عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي هو تعويض الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية، وكبح زيادة إنتاج ال ACTH والإندروجين، والسماح بحدوث النمو الطبيعي والنضج الجنسي لدى الأطفال. وهنالك مقاربة مقترحة لمعالجة عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي تنصح بالتعويض الفيزيولوجي بالهيدروكورتيزون والفلودروكورتيزون لدى جميع المرضى المصابين، بما فيهم أولئك المصابين بالنمط الاسترجالي البسيط. وهكذا يتم منع التأثيرات الحاذفة الناجمة عن زيادة الأندروجينات عن طريق استخدام عامل معاكس للإندروجين ( فلوتاميد) ومثبط لأنزيم الأروماتاز (تيستولاكتون) التي تؤدي إلى كبح انقلاب التيستيسترون إلى أستروجين.

بالرغم من أن المعالجة التقليدية لعوز 21-هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر تتشكل من الديكساميتاوزن (0.5 ملغ/يوم)، إلا آن استخدام مضاد إندروجين مثل السبيرونولاكتون (100-200 ملغ/يوم) يعتبر ربما أكثر فعالية ويملك تأثيرات جانبية أقل. ولا توجد حاجة لتعويض الستيروئيدات القشرية المعدنية في عوز 21-هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر.

يعتبر عوز 11-بيتا-هيدروكسيلاز (CYP11B1) مسئولاً عن 5٪ من حالات CAH، وفي هذه المتلازمة، يتم كبح تحول 11-دي أوكسي كورتيزول إلى كورتيزول وتحول 11-دي أوكسي كورتيكوستيرون إلى كورتيكوستيرون (طليعة الألدوسترون). ويتظاهر المرضى المصابين عادة بارتفاع في ضغط الدم مع نقص بوتاسيوم الدم بسبب زيادة مقادير الطلائع ذات الفعالية الستيروئيدية القشرية المعدنية. يحدث الاسترجال، كما في عوز 21-هيدروكسيلاز. ويشاهد أيضاً شكل ذو بدء متأخر يتظاهر بزيادة الإندروجين. يتم وضع التشخيص بالاعتماد على وجود زيادة في مستويات 11-دي أوكسي كورتيزول في البلاسما. سواءً بشكل بدئي أو بعد التحريض بالACTH.

هنالك أشكال نادرة من CAH هي 3β-HSD النمط II، وعوز 17-ألفا-هيدروكسيلاز (CYP17)، وعوز البروتين المنظم الحاد لتركيب الستيروئيدات.

## متلازمات فرط الوظيفة القشرية الكظرية:

يؤدي فرط إفراز الهرمون الستيروئيدي القشري السكري الكورتيزول إلى حدوث متلازمة كوشينغ، وهي آفة استقلابية تؤثر على استقلاب السكريات والبروتين والدسم. ويؤدي فرط إفراز الستيروئيدات القشرية المعدنية مثل الألدوسترون إلى متلازمة ارتفاع ضغط مع اضطراب في توازن الشوارد.

## متلازمة كوشينغ

### الفيزيولوجيا الإمراضية

يشاهد فرط إنتاج الكورتيزول في حالات مرضية وفيزيولوجية معاً (الجدول 66-3). يحدث فرط الكورتيزول الفيزيولوجي في حالات

الجدول 66-3: متلازمات فرط الوظيفة القرية الكظرية

**حالات فرط الستيروئيدات القشرية السكرية**
***حالات فيزيولوجية***
الشدة
الجهد الشاق
الثلث الثالث من الحمل
***حالات إمراضية***
حالات نفسية (آفات كوشينغ كاذبة)
الاكتئاب
الكحولية
القمه العصبي
آفات هوسية
تناذر سحب الكحول/المخدرات
حالات معتمدة على الACTH
ورم غدي نخامي (داء كوشينغ)
متلازمة ACTH المنتبذ
كارسينوئيد قصبي
كارسينوئيد توتي
ورم خلايا الجزيرة
سرطانة رئوية صغيرة الخلايا
إفراز CRH المنتبذ
حالات غير معتمدة على الACTH
ورم غدي كظري
سرطانة كظرية
آفة كظرية صغيرة العقد
***مصادر خارجية***
الوارد من الستيروئيدات القشرية السكرية
الوارد من ACTH
**حالات فرط الستيروئيدات القشرية المعدنية**
***الألدوسترونية البدئية***
ورم غدي مفرز للألدوسترون
فرط تنسج كظري ثنائي الجانب
سرطانة مفرزة للألدوسترون
فرط الدوسترونية قابل للعلاج للستيروئيدات القشرية السكرية.
***عوز أنزيمي كظري***
عوز 11-بيتا-هيدروكسيلاز
عوز 17-ألفا- هيدروكسيلاز
عوز 11-بيتا-هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز من النمط II.
***ستيروئيدات قشرية معدنية من مصادر خارجية***
ليكوريك
كاربنوكسولون
فلودروكورتيزون
***فرط الدوسترونية ثانوي***
مترافق مع ارتفاع ضغط
ارتفاع توتر شرياني متسارع
ارتفاع توتر شرياني من مصدر وعائي كلوي
إعطاء الإستروجينات
أورام مفرزة للرينين
***غير مترافق مع ارتفاع ضغط***
متلازمة بارتر
اعتلال كلية مضيع للصوديوم
حماض أنيوبي كلوي
سوء استخدام المدرات/المسهلات
حالات مسببة للوذمة (التشمع، النفروز، قصور القلب الاحتقاني)

الشدة وخلال الحمل وعند الأشخاص الذين يجرون تمارين جهدية بشكل منتظم. أما الحالات المرضية لزيادة مستويات الكورتيزول فتتضمن متلازمة كوشينغ من منشأ خارج أو داخل الجسم والعديد من الحالات النفسية مثل الإكتئاب depression والكحولية alcoholism والقمه العصبي anorexia nervosa وآفات الهوس panic ومتلازمة سحب withdrawal الكحول أو المخدرات.

قد تكون متلازمة كوشينغ ناجمة عن إعطاء ACTH أو الستيروئيدات القشرية السكرية من مصدر خارجي أو عن زيادة إنتاج هذه الهرمونات من داخل الجسم. وتكون متلازمة كوشينغ من مصدر داخلي إما معتمدة على الـ ACTH أو غير معتمدة عليه. تشكل حالات الاعتماد على الـ ACTH حوالي 85٪ من الحالات وتشمل المصادر النخامية لـ ACTH (داء كوشينغ) والمصادر المنتبذة لـACTH و(نادراً) المصادر المنتبذة لـ CRH. يشكل داء كوشينغ النخامي حوالي 80٪ من حالات متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـACTH. يحدث الإفراز المنتبذ للـACTH غالباً لدى مرضى السرطانة الرئوية صغيرة الخلايا. هؤلاء المرضى يكونون عادة كبار في السن ولديهم قصة تدخين سابقة على الأغلب، ويتظاهرون في البدء بأعراض وعلامات السرطان الرئوي أكثر من متلازمة كوشينغ. بالمقابل، يكون المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ منتبذ واضحة سريرياً غالباً مصابين بكارسينوئيد داخل الصدر (رئوي أو تيموسي). في حين تكون البقية القليلة من المرضى مصابة بأورام معثكلية أو درقية أو كظرية تفرز ACTH. تشكل الحالات غير المعتمدة على الـ ACTH حوالي 15٪ من حالات متلازمة كوشينغ وتشمل الأورام الغدية الكظرية والكارسينوما الكظرية والداء الكظري صغير العقيدات والداء الكظري كبير العقيدات العصبي الذاتي. وتكون نسبة الذكور/الإناث في الأشكال غير السرطانية من متلازمة كوشينغ حوالي 1/4.

## التظاهرات السريرية

لقد تم عرض الأعراض والعلامات السريرية والموجودات المخبرية الشائعة لفرط الكورتيزون لدى مرضى متلازمة كوشينغ في الجدول 66-4 عادة تكون البدانة مركزية، مع هزال في الذراعين والساقين، وهذا ما يميز الحالة عن زيادة الوزن المعممة التي تشاهد في البدانة مجهولة السبب. قد يشاهد تدوير الوجه (ما يسمى وجه البدر moon face) والوسادة الشحمية الرقبية الظهرية (سنام البوفالو buffalo hump) في البدانة غير المرتبطة بداء كوشينغ، في حين أن زيادة الدم الوجهي plethora والامتلاء فوق الترقوة تعتبر أكثر نوعية لمتلازمة كوشينغ. يتميز مرضى متلازمة كوشينغ بضعف في العضلات الدانية، لذلك تعتبر علامة عدم القدرة على الوقوف من وضعية القرفصاء مميزة بشكل كبير. وكثيراً ما تكون اضطرابات الطمث سابقة لبقية أعراض كوشينغ لدى النساء المصابات، في حين أن الرجال غالباً ما يشكون من ضعف الطاقة الجنسية والعنانة. كما أن حدوث الشعرانية أو العد عند البلوغ لدى الإناث يجب أن يثير الشك بوجود متلازمة كوشينغ. تكون الشرائط الجلدية المشاهدة في مرضى كوشينغ بنفسجية (فرفرية أو حمراء داكنة) مع طول لا يقل عن اسم. ويعتبر ترقق الجلد على قمة الأيدي علامة مميزة جداً لدى البالغين الصغار المصابين بداء كوشينغ ويجب تحريها دوماً. وتعتبر الصور القديمة للمرضى مفيدة جداً في تقييم تطور السمات الجسدية لمتلازمة كوشينغ.

تتضمن الموجودات المخبرية المرافقة في متلازمة كوشينغ ارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلوية في البلاسما، وزيادة المحببات وزيادة الصفيحات

الجدول 66-4: العلامات والأعراض والشذوذات المخبرية في فرط الكورتيزول في الدم

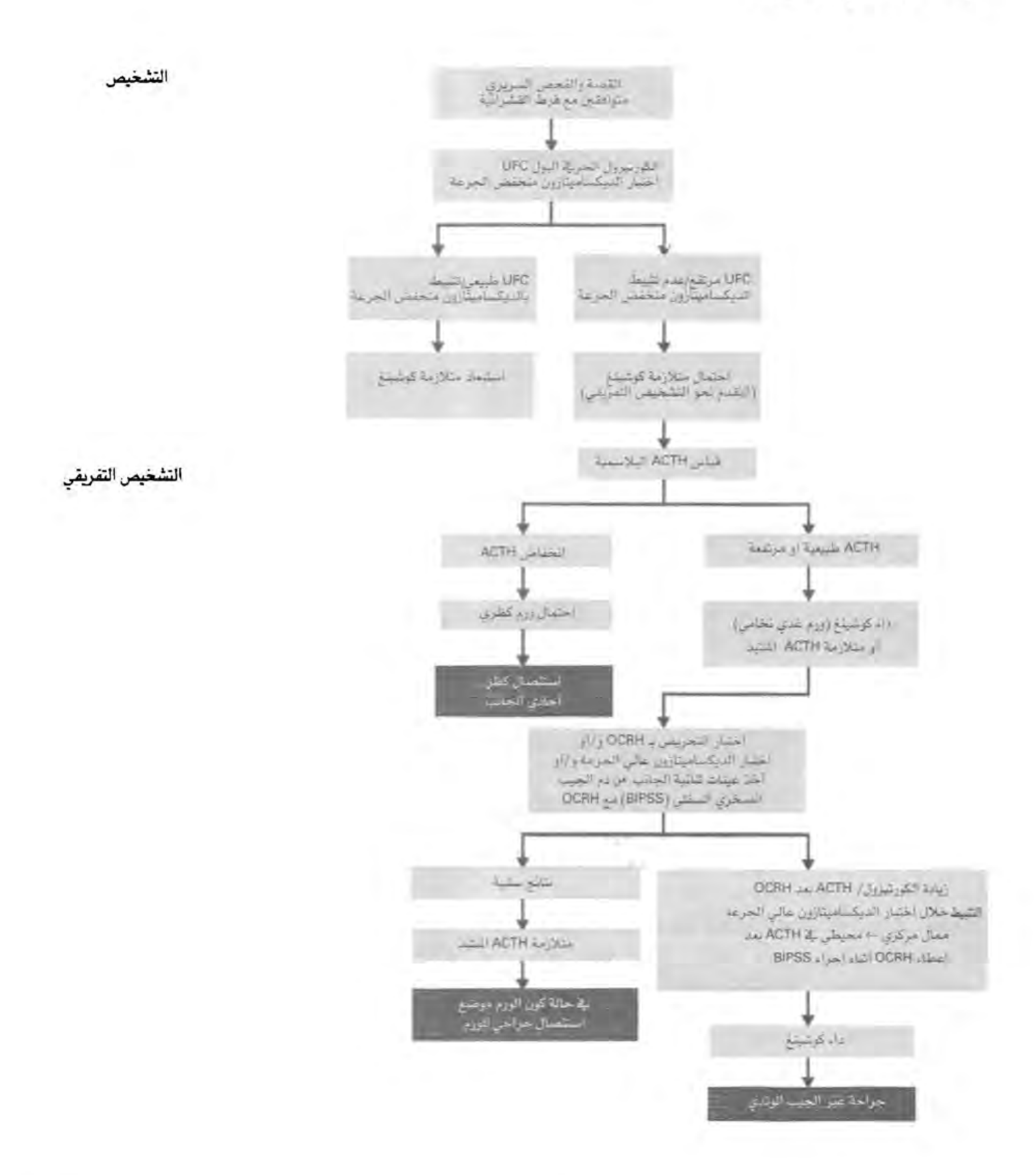
| |
|---|
| إعادة توزيع الشحوم ( وسائد شحمية رقبية ظهرية وفوق الترقوتين، فقدان الشحوم الصدغية، بدانة مركزية، زيادة الوزن) (95 ٪) |
| شذوذات طمثية (80 ٪ من النساء المصابات) |
| الجلد الرقيق، زيادة الدم الوجهي (80 ٪) |
| وجه البدر (75 ٪) |
| زيادة الشهية (75 ٪) |
| اضطرابات النوم (75 ٪) |
| ارتفاع الضغط (75 ٪) |
| فرط الكولسترول والشحوم الثلاثية في الدم (70 ٪) |
| التبدلات الذهنية ( ضعف التركيز، انخفاض الذاكرة، النشوة والجذل euphoria ) (70 ٪) |
| الداء السكري/عدم تحمل السكر (65 ٪) |
| الشرائط الجلدية (65 ٪) |
| الشعرانية (65 ٪) |
| ضعف العضلات الدانية ( 60 ٪) |
| الاضطرابات النفسية (عدم الاستقرار العاطفي، الاكتئاب، الهوس العصاب) (50 ٪) |
| تناقص الطاقة الجنسية/ العنانة (50 ٪) |
| حب الشباب ( 45 ٪) |
| ترقق العظام /الكسور المرضية (40 ٪) |
| الشعرانية ( 40 ٪) |
| سهولة التكدم (40 ٪) |
| ضعف اندمال الجروح ( 40 ٪) |
| الوذمة ( 20 ٪) |
| زيادة الانتانات (10 ٪) |
| الساد العيني (5 ٪) |

وفرط كولسترول الدم وفرط الشحوم الثلاثية في الدم وعدم تحمل السكر/ الداء السكري. ويعتبر القلاء ناقص البوتاسيوم من الموجودات المتكررة عند مرضى متلازمة كوشينغ ويحدث عادة لدى مرضى فرط الكورتيزول الشديد كنتيجة لمتلازمة ACTH المنتبذ.

## التشخيص (الشكل 66-4)

عندما تكون القصة المرضية والفحص السريري موجهين نحو فرط كورتيزول الدم، يمكن وضع تشخيص متلازمة كوشينغ عادة بجمع بول 24 ساعة وقياس مستوى الكورتيزول الحر في البول (UFC). إن إطراح UFC يعكس مستوى الكورتيزول غير المرتبط في البلاسما الذي يتم ترشيحه وطرحه عبر الكليتين. ويعتبر هذا الاختبار حساساً جداً لتشخيص متلازمة كوشينغ لأنه، في 90 ٪ من المرضى المصابين، كان مستوى UFC البدئي أعلى من 50 مكغ/24 ساعة عند قياسه بطريقة HPLC أو طرق قياس الكورتيزول بالمقياس الضوئي الكتلي. عادة ما نشاهد لدى مرضى داء كوشينغ مستويات للUFC تتراوح بين 100-500 مكغ/24 ساعة، في حين أن مرضى متلازمة ACTH المنتبذ والورم الغدي الكظري أو السرطانة المفرزين للكورتيزول غالباً ما تكون مستويات UFC لديهم أعلى من 500 مكغ/24 ساعة.

يتم إفراز الكورتيزول عادة بنمط يختلف خلال اليوم الواحد. حيث يكون تركيزه البلاسمي أعلى ما يمكن خلال ساعات النهار الأولى




**الشكل 66-4**: مخطط لتقييم مريض مشكوك بإصابته بداء كوشينغ. ACTH= الهرمون الموجة للقشر الكظري. OCRH = الهرمون الغنمي المحرر لموجه القشر الكظري.

(بين الساعة السادسة والثامنة صباحاً) وأخفض ما يمكن خلال منتصف الليل. ويتراوح المستوى الطبيعي للكورتيزول عند الساعة الثامنة صباحاً بين 8-25 مكغ/دل وينخفض مع انقضاء اليوم. وعند الساعة الحادية عشرة ليلاً، تكون القيمة عادة أقل من 5 مكغ/دل. إن معظم مرضى متلازمة كوشينغ يفقدون هذا الاختلاف أثناء اليوم. لذلك، رغم أن مستويات الكورتيزول الصباحية لديهم تكون طبيعية. إلا أن المستويات في فترة الظهيرة أو المساء تكون عالية بشكل واضح. إن وجود مستويات أثناء الظهيرة أو الليل تفوق أكثر من 50٪ القيم الصباحية يتوافق مع متلازمة كوشينغ. ولا تعتبر القياسات العشوائية لمستويات الكورتيزول في الصباح مفيدة.

يمكن استخدام اختبار تثبيط الديكساميتازون أثناء الليل كاختبار مسح لتقييم المرضى المشكوك بإصابتهم بفرط كورتيزول الدم. يتم

إعطاء الديكساميتازون 1ملغ فموياً عند الساعة الحادية عشرة ليلاً، ويتم قياس مستوى الكورتيزول في البلاسما عند الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. إن وجود مستوى صباحي للكورتيزول البلاسمي يتجاوز 3 مكغ/دل يشير إلى فرط كورتيزول الدم. هذا الاختبار سهل ويمكن إجراؤه في سياق مريض خارجي. ويعتبر هذا الاختبار حساساً بعض الشيء، رغم أن بعض الأورام الغدية النخامية تكون حساسة جداً للديكساميتازون ويمكن أن تثبط إنتاج الكورتيزول بسهولة في هذا الاختبار. ينتج هذا الاختبار مقداراً مميزاً من نتائج الإيجابية الكاذبة، خاصة لدى المرضى البدينين والمصابين بالاكتئاب، وهما الصنفين من المرضى الذين يكون تمييزهم عن متلازمة كوشينغ الخفيفة أمراً صعباً. لهذه الأسباب، يعتبر جمع البول لحساب مقدار إطراح UFC خلال 24 ساعة اختباراً أفضل للمسح.

## التشخيص التفريقي

حالما يتم وضع تشخيص متلازمة كوشينغ، يجب تحديد سببية فرط كورتيزول الدم. ويمكن إجراء ذلك عبر دراسات كيماوية حيوية، تقوم بتقييم التنظيم بالتلقيم الراجع للمحور HPA، وعبر تقنيات أخذ عينات وريدية، وعبر الدراسات التصويرية. تكون مستويات ACTH القاعدية طبيعية أو مرتفعة في داء كوشينغ ومتلازمة ACTH المنتبذ، وتنخفض في متلازمة كوشينغ الكظرية البدئية.

في اختبار التثبيط بالديكساميتازون (اختبار Liddle)، يتم إعطاء 0.5 ملغ من الديكساميتازون فموياً كل 6 ساعات لمدة يومين، يتلوها 2 ملغ منه كل 6 ساعات لمدة يومين آخرين. وفي اليوم الثاني من الجرعة العالية من الديكساميتازون، يتثبط UFC لأقل من 10٪ من المستوى القاعدي لدى مرضى الأورام الغدية النخامية، في حين لا يتغير لدى مرضى متلازمة ACTH المنتبذ أو مرضى الأورام الكظرية المفرزة للكورتيزول. بالرغم من أن اختبار ليدل يعتبر مفيداً جداً في تحديد سببية متلازمة كوشينغ، لكنه يملك بعض المساوئ. حيث أنه يتطلب قياساً دقيقاً لمجموعات البول المجموع، وغالباً ما يكون ذلك بحاجة لنوم المريض في المشفى. وفي حوالي 50٪ من مرضى الكارسينوئيد القصبي المسبب لإنتاج ACTH منتبذ، يتثبط إفراز الكورتيزول بالجرعة العالية من الديكساميتازون، مما يعطي نتيجة إيجابية كاذبة. بالإضافة إلى ذلك، بسبب كون مرضى متلازمة كوشينغ يتميزون بفترات من إفراز الستيروئيدات القشرية، قد تحدث تغيرات مميزة في إطراح UFC يومياً. وبالتالي نحصل على نتائج كاذبة. لذلك، يجب تفسير نتائج اختبار ليدل بدقة وحذر ويجب إجراء اختبارات مؤكدة أخرى قبل إرسال المريض للجراحة.

يعتبر اختبار التثبيط بالديكساميتازون بالجرعة العالية أثناء الليل فعالاً في تحديد سببية متلازمة كوشينغ. في هذا الاختبار، يتم قياس مستوى الكورتيزول القاعدي في الساعة الثامنة صباحاً، ومن ثم يتم إعطاء جرعة 8ملغ من الديكساميتازون فموياً عند الساعة الحادية عشرة ليلاً. ويتم قياس مستوى الكورتيزول في البلاسما في الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. ويتميز التثبيط (الذي يمكن أن يحصل لدى مرضى داء كوشينغ النخامي) بانخفاض مستوى كورتيزول البلاسما إلى أقل من 50 ٪ من المستوى القاعدي. لقد تم فحص القليل من مرضى الكارسينوئيد القصبي، لذلك لم يتم تحديد قابلية كبح هذه الأورام بالجرعة العالية أثناء الليل من الديكساميتازون بشكل جيد.

يستخدم أيضاً كلاً من اختبار CRH المستخلص من الغنم (OCRH) وأخذ عينات من الجيب الصخري السفلي ثنائي الجانب بعد التحريض في تحديد سببية متلازمة كوشينغ. حيث أن موجهات قشر الكظر النخامية لدى الأشخاص السليمين ومرض داء كوشينغ النخامي تستجيب للOCRH بزيادة إفراز الـACTH، وبالتالي الكورتيزول. لذلك لا يمكن استخدام اختبار OCRH في تمييز الأشخاص السليمين عن مرضى داء كوشينغ النخامي. ويتظاهر مرضى الأورام الكظرية المفرزة للكورتيزول بتراكيز منخفضة أو لا يمكن كشفها من ACTH لا تستجيب للـOCRH. أما مرضى إفراز ACTH المنتبذ فيظهرون مستويات مرتفعة من الـACTH القاعدي لا تزداد بتأثير OCRH. وفي مرضى متلازمة الـACTH المنتبذ مع وجود فرط كورتيزول كظري بدئي لا تتغير مستويات الكورتيزول استجابة لـلOCRH. إن التعارض والتناقض بين اختبار OCRH واختبار الديكساميتازون يتطلب المزيد من العمل لتأكيد التشخيص.

تعتبر عملية أخذ عينات من الجيب الصخري السفلي ثنائي الجانب bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) عملية دقيقة وآمنة لتمييز داء كوشينغ النخامي عن متلازمة ACTH المنتبذ. يتم تفريغ الدم الوريدي من الفص الأمامي للغدة النخامية ضمن الجيبين الكهفيين ومن ثم إلى الجيبين الصخريين العلوي والسفلي. يتم الاستحصال على عينات بلاسمية وريدية لقياس ACTH من كل من الجيبين الصخريين السفليين، مع عينة محيطية محرضة (بعد التحريض) قبل وبعد إعطاء جرعات وريدية من CRH. في القياسات الطبيعية القاعدية، يكون وجود ممال لتركيز ACTH يبلغ 1.6 أو أكثر بين عينة من أي من الجيبين الصخريين والعينة المحيطية دليلاً قوياً على داء كوشينغ نخامي، في حين أن مرضى متلازمة ACTH المنتبذ أو الأورام الغدية الكظرية لا يظهر لديهم أي ممال بين العينات المحيطية والصخرية. بعد التحريض بالCRH، يكون وجود ممال محيطي - مركزي أكثر من 3.2 متوافقاً مع داء كوشينغ نخامي. إن استخدام CRH يؤدي إلى التمييز الكامل بين داء كوشينغ النخامي ومتلازمة كوشينغ غير النخامية. وقد وجد ممال للـACTH أحادي الجانب في نفس جهة الورم لدى 70-80٪ من المرضى الذين أخذت عينات منهم. ورغم أن الـBIPSS يحتاج إلى طبيب أشعة خبير بأخذ عينات من الجيب الصخري، إلا أنه يتوافر حالياً في العديد من مراكز الرعاية من الدرجة الثالثة.

يعتبر تصوير الغدة النخامية بالرنين المغناطيسي مع حقن الغادولينيوم الوسيلة المفضلة في تحديد موضع ورم غدي نخامي. يكشف هذا الفحص حوالي 50-60٪ من الأورام النخامية المفرزة للـACTH، ويمكن أن يكشف العديد من الأورام النخامية التي يصل قطرها إلى أقل من 3مم. يظهر لدى 10٪ من الأفراد الطبيعيين ورم غدي نخامي غير وظيفي على مرنان النخامى. لذلك ينصح بعدم اعتبار التصوير النخامي المعيار الوحيد في تشخيص داء كوشينغ.

## المعالجة

تعتبر الجراحة المناسبة هي المعالجة المفضلة لجميع أشكال متلازمة كوشينغ. ويفضل عادة علاج داء كوشينغ النخامي بالجراحة عبر الوتدي transsphenoidal. عند إجراء العملية من قبل جراح عصبية خبير، تصل نسبة الشفاء إلى أكثر من 90٪. تملك الجراحة عبر الوتدي معدلات منخفضة جداً من نسبة الإمراضية والوفيات. يندر

حدوث الاختلاطات (التهاب السحايا، تسريب السائل الدماغي الشوكي، أذية العصب البصري، عوز معزول لهرمون النمو أو للهرمون الموجه للدرق). لدى مرضى متلازمة الـ ACTH المنتبذ، هنالك أمل بتحديد موضع الورم بالتصوير المناسب ومن ثم إزالته جراحياً. يعتبر استئصال الكظر أحادي الجانب المعالجة المثلى لمرضى الورم الغدي الكظري المفرز للكورتيزول. كما أن مرضى السرطانة الكظرية المفرزة للكورتيزول يجب تدبيرهم جراحياً، لكنهم يملكون إنذاراً سيئاً، مع نسبة بقيا لأكثر من سنة تبلغ فقط 20 % بعد التشخيص.

لدى فشل المعالجة الجراحية النخامية البدئية أو نكس داء كوشينغ، يمكن علاج المرضى بالمعالجة الشعاعية أو استئصال الكظر ثنائي الجانب. إن اختلاطات المعالجة الشعاعية على المدى الطويل أكثر من الجراحة عبر الوتدي، وتشاهد نتيجة الشفاء عند 60 % من المرضى، لكنها قد تحتاج عدة سنوات ليعود الشخص إلى حالة السواء الكورتيزولي. وغالباً ما يتطور لدى هؤلاء المرضى حالة قصور نخامي شامل، وتبرز الحاجة لإعطاء هرمون النمو والهرمونات الدرقية والمنسلية وحتى أحياناً إعاضة الستيروئيدات. هنالك خيار آخر أكثر إغراءاً في معالجة مرضى داء كوشينغ الذين استمرت لديهم حالة فرط الكورتيزول في الدم بعد الجراحة النخامية وهو استئصال الكظر ثنائي الجانب، يتلوه معالجة معيضة مدى الحياة للستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية. ويتطور لدى حوالي 10% من مرضى داء كوشينغ الذين خضعوا لاستئصال كظر ثنائي الجانب متلازمة نيلسون Nelson (فرط تصبغ مع ورم غدي عياني مفرز للـ ACTH غالباً ما يؤدي إلى ضعف ساحة بصرية). ينخفض معدل حدوث متلازمة نيلسون إذا خضع المرضى لتشعيع نخامي. وفي حالات نادرة، يمكن أن يتطور لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال كظر ثنائي الجانب نسيج كظري متبقي يؤدي إلى نكس متلازمة كوشينغ.

قد تبرز الحاجة إلى المعالجة الدوائية لفرط كورتيزول الدم أثناء تحضير المرضى للجراحة، أو عند المرضى الخاضعين حالياً أو خضعوا سابقاً لتشعيع نخامي وينتظرون تأثيراته، أو عند المرض غير المرشحين للجراحة أو الذين اختاروا عدم اللجوء للجراحة وتشتمل العناصر المستخدمة بشكل شائع في حصار الكظر على كل من الكيتوكونازول، o,p'-DDD، الميتيرابون، الأمينوغلوتاميد، RU-486، التريلوستان، ويمكن استخدامها بشكل مفرد أو متشاركة.

## الزيادة البدئية في الستيروئيدات القشرية المعدنية

### الفيزيولوجيا الإمراضية

يتظاهر تزايد الفعالية الستيروئيدية القشرية المعدنية باحتباس الملح، وارتفاع الضغط الشرياني، ونقص بوتاسيوم الدم، وقلاء استقلابي. تتضمن أسباب الألدوسترونية البدئية (راجع الجدول 66-3) كلاً من الورم الغدي المفرز للألدوسترون (75 %)، وفرط التنسج الكظري ثنائي الجانب (25%)، والكارسينوما الكظرية (1%)، وفرط الألدوسترونية القابل للعلاج للستيروئيدات القشرية السكرية (أقل من 1%). كما أن حالات العوز الأنزيمي الكظري (عوز 11 ـ بيتا ـ هيدروكسيلاز، عوز 17 ـ ألفا ـ هيدروكسيلاز، عوز 11 ـ بيتا ـ هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز من النمط II) وفرط الستيروئيدات القشرية المعدنية الواضح (من تناول الليكوريك أو الكاربنوكسولون، التي تثبط 11β-HSD من النمط II، أو من ضعف خلقي في هذا الأنزيم) تشكل أيضاً حالات من فرط الفعالية الستيروئيدية القشرية المعدنية الوظيفية. تنجم الألدوسترونية الثانوية (الجدول 66-3) عن فرط تفعيل جهاز الرينين ـ أنجيوتانسين.

غالباً ما يتم تمييز الألدوسترونية البدئية خلال تقييم حالة ارتفاع ضغط شرياني أو نقص بوتاسيوم الدم، وتعكس شكلاً قابلاً للشفاء بشكل فعال من ارتفاع الضغط الشرياني. إن حوالي 5 % من مرضى ارتفاع الضغط يكون لديهم ألدوسترونية بدئية. عادة ما يكون المرضى بين عمر 30-50 سنة، وتكون نسبة إصابة الإناث /الذكور حوالي 1/2.

### التظاهرات السريرية

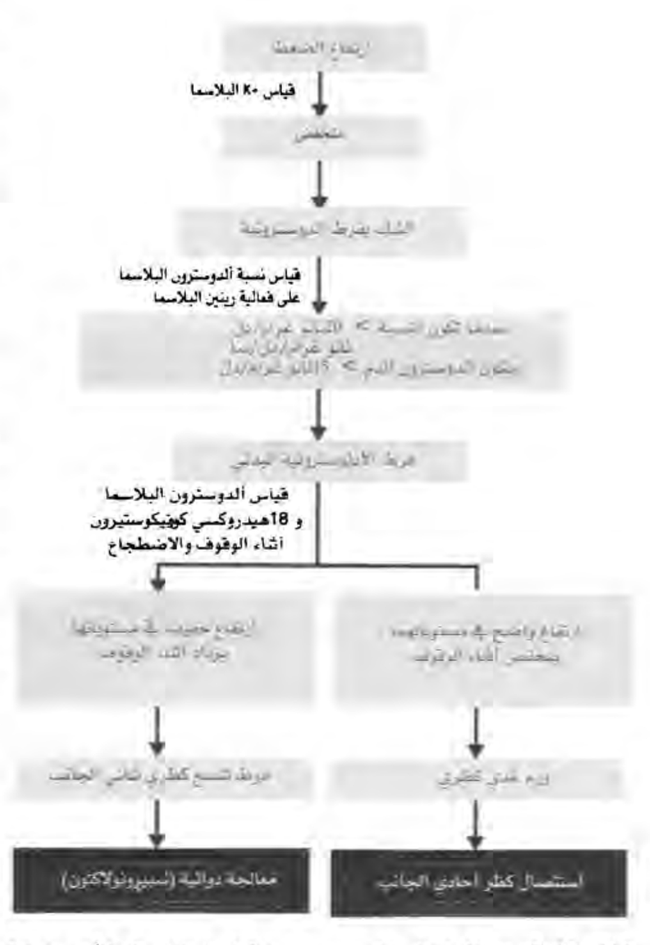
يشكل ارتفاع الضغط الدموي ونقص بوتاسيوم الدم والقلاء الاستقلابي التظاهرات السريرية الرئيسية لفرط ألدوسترون الدم، وتكون معظم الأعراض الظاهرة ناجمة عن نقص بوتاسيوم الدم. تتجلى الأعراض لدى مرضى هبوط بوتاسيوم الدم المعتدل بالوهن وتعب العضلات والبيلة الليلية والإنهاك والصداع. وفي حالة وجود نقص بوتاسيوم دم أكثر شدة، قد نشاهد أعراض العطاش وتعدد البيلات وتشوش الحس، وأحياناً تحدث درجة من التكزز والشلل المؤقت. يمكن أن يتراوح ارتفاع الضغط الشرياني بين الدرجات المعتدلة والعالية جداً. يكون اعتلال الشبكية retinopathy معتدلاً، ونادراً ما تلاحظ النزوف فيها. قد تكون علامة شفوستك وتروسو إيجابية بسبب القلاء الاستقلابي.

### التشخيص والمعالجة

في البدء، يجب توثيق نقص بوتاسيوم الدم مع وجود ارتفاع الضغط الشرياني (الشكل 66-5). يجب أن يكون الوارد الملحي كافياً لدى المريض مع إيقاف المدرات قبل قياس بوتاسيوم الدم. وعند وجود نقص البوتاسيوم ضمن هذه الشروط، يجب إيقاف السبيرونولاكتون (إذا كان المريض يتناوله في الأصل)، ويجب قياس مستوى الألدوسترون الصباحي في البلاسما وفعالية الرينين البلاسمية PRA. إن وجود نسبة الألدوسترون في المصل/PRA تتجاوز 20 نانوغرام/دل لكل نانو غرام/مل /ساعة مع مستوى للألدوسترون في المصل يتجاوز 15نانو غرام/دل يشير إلى تشخيص فرط الألدوسترونية.

حالما يتم وضع تشخيص الألدوسترونية البدئية، يجب التمييز بين ورم غدي مفرز للألدوسترون وفرط تنسج ثنائي الجانب، لأن الأول يعالج بالجراحة في حين أن الثاني يعالج دوائياً. في الاختبار البدئي الأولي (تحدي الوضعية postural challenge) يتم الاستحصال على عينة عند الساعة الثامنة صباحاً بوضعية الاستلقاء، من أجل قياس مستويات الألدوسترون و18-هيدروكسي كورتيكوستيرون والرينين والكورتيزول في البلاسما. بعد ذلك يقف المريض لفترة ساعتين، ويتم أخذ عينة دم بوضعية الوقوف لقياس نفس الهرمونات. عادة ما يكون مستوى الألدوسترون البدئي القاعدي في البلاسما أقل من 20نانو غرام/دل عند مرضى فرط التنسج ثنائي الجانب، في حين أن مستوى أعلى من 20نانو غرام/دل يشير إلى تشخيص ورم غدي كظري. في فرط التنسج ثنائي الجانب، غالباً ما يزداد مستوى الألدوسترون في البلاسما نتيجة لزيادة في الرينين تالية لوضعية الوقوف، في حين أنه في الورم الغدي ينخفض مستوى الألدوسترون عادة نتيجة لتناقص التحريض بالـ ACTH عند الساعة العاشرة صباحاً، بالمقارنة مع الساعة الثامنة صباحاً. إن مستوى 18- هيدروكسي كورتيكوستيرون في الساعة الثامنة صباحاً أعلى من 50نانو غرام /دل والذي ينخفض مع وضعية الوقوف يشاهد لدى معظم مرضى الورم الغدي، في حين أن المستوى الذي يكون أقل من 50 نانوغرام/دل عند الساعة الثامنة صباحاً ويرتفع مع وضعية الوقوف يشاهد لدى مرضى فرط التنسج ثنائي الجانب.

يجب إجراء تصوير طبقي محوري محوسب CT للغدة الكظرية بهدف تحديد موضع الورم. وذا تبين وجود ورم غدي منفصل في إحدى الغدتين الكظريتين وكانت الغدة الأخرى طبيعية وكانت نتائج الاختبارات الكيميائية الحيوية تتوافق مع ورم غدي. يجب أن يخضع المريض لعملية استئصال كظر أحادي الجانب. في حين أن المرضى




**الشكل 66-5**: مخطط تفصيلي لتقييم مريض مشكوك بإصابته بفرط ألدوسترونية بدئي.

الذين تشير نتائج الدراسات الكيميائية الحيوية لديهم إلى ورم غدي مع أن التصوير الطبقي يتوافق مع آفة ثنائية الجانب يجب أن يخضعوا لأخذ عينة من الدم الوريدي الكظري بغية قياس مستويات الألدوسترون والكورتيزول فيها. ويتم تحويل المرضى الذين تتوافق نتائج دراستهم الكيميائية الحيوية ودراسة تحديد الموقع لديهم مع فرط تنسج ثنائي الجانب إلى العلاج الدوائي، ويتم عادة باستخدام السبيرونولاكتون. كما أن هؤلاء المرضى الذين تتوافق نتائج الدراسات الكيميائية الحيوية لديهم مع فرط تنسج ثنائي الجانب يجب أن يتم تقييمهم من ناحية فرط ألدوسترون الدم القابل للعلاج بالديكساميتازون عن طريق إعطائهم الديكساميتازون تجريبياً، والذي يؤدي في هذا المرض الوراثي الجسمي القاهر النادر إلى علاج فرط الألدوسترون في الدم.

إن فرط ألدوسترون الدم وارتفاع الضغط التالي لتفعيل جهاز الرينين أنجيوتانسين يمكن أن تحدث لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني المتسارع، وأولئك المصابين بارتفاع توتر شرياني من منشأ وعائي كلوي، وأولئك الذين يتلقون معالجة بالأستروجين، و(نادراً) المرضى المصابين بأورام مفرزة للرينين. كما يحدث فرط ألدوسترون الدم دون ارتفاع ضغط لدى مرضى متلازمة بارتر Bartter والمرضى المصابين باعتلال كلوي مضيع للصوديوم، ومرضى الحماض الكلوي الأنبوبي، والمرضى الذي يستخدمون المدرات أو الملينات بشكل خاطئ.

## فرط نشاط اللب الكظري:

يقوم لب الكظر بتركيب الكاتيكول أمينات المؤلفة من الأدرينالين والنور أدرينالين والدوبامين بالاعتماد على الحمض الأميني التيروزين. يعتبر النور أدرينالين هو الكاتيكول أمين الرئيسي الناتج من لب الكظر، ويملك هذا العنصر تأثيرات مشابهة لماثلات ألفا بشكل مسيطر، ويؤدي إلى تقبض وعائي. في حين أن الأدرينالين يؤثر بشكل أساسي على مستقبلات بيتا، ويملك تأثيرات عضلية الانحياز وزمنية الانحياز إيجابية على العضلة القلبية، مؤدياً إلى توسع وعائي محيطي، كما يؤدي إلى زيادة تركيز الغلوكوز في البلاسما استجابة لنقص سكر الدم. إن دور الدوبامين الجائل في الدوران غير معروف. ورغم أن النور أدرينالين يتركب في الجهاز العصبي المركزي والعصبونات الودية بعد العقد، إلا أن الأدرينالين يتركب تقريباً بشكل كامل في لب الكظر. إن مساهمة اللب الكظري في إفراز النور أدرينالين قليلة نسبياً. إن استئصال الكظر ثنائي الجانب يؤدي إلى تبدلات صغرى فقط في مستويات النور أدرينالين الجائلة في الدوران، في حين أن مستويات الأدرينالين تنخفض بشكل دراماتيكي. وبالتالي فإن قصور وظيفة اللب الكظري يحدث تأثيرات فيزيولوجية منخفضة، في حين أن فرط إفراز الكاتيكول أمينات يؤدي إلى متلازمة سريرية هي ورم القواتم phcochromocytoma.

## ورم القواتم

### الفيزيولوجية الإمراضية

رغم أن ورم القواتم يمكن أن يحدث في أية عقدة ودية في الجسم، إلا أن أكثر من 90٪ من حالاته تنشأ في اللب الكظري. وتحدث الغالبية العظمى من الأورام خارج الكظرية في المنصف أو البطن. يشاهد ورم القواتم ثنائي الجانب في حوالي 5٪ من الحالات وقد يحدث كجزء من متلازمات عائلية. يشاهد ورم القواتم كجزء من الأورام الغدية الصماوية المتعددة من نمط IIA أو IIB. يتميز النمط الأول (متلازمة سيبل Sipple ) بسرطانة لبية في الدرق وفرط نشاط جارات الدرق وورم قواتم. أما النمط الثاني فيتميز بسرطانة لبية درقية وأورام عصبية مخاطية mucosal neuroma وأورام عصبية عقيدية معوية intestinal ganglioneuroma ومنظر شبيه بمتلازمة مارفان marfanoid habitus وورم قواتم. يترافق ورم القواتم أيضاً مع الداء العصبي الليفي neurofibromatosis و داء أرومة الخلايا الوعائية الدموية الدماغي الشبكي cerebelloretinal hemangiobastosis (داء فون هيبل ليندو) والتصلب الحويجزي tuberous sclerosis.

### التظاهرات السريرية

حيث أن الغالبية العظمى من أورام القواتم تقوم بإفراز النور أدرينالين بشكل رئيسي، لذلك يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني (عادة ما يكون انتيابي) أكثر الموجودات شيوعاً. وتتضمن الأعراض الأخرى كلاً من ثلاثية الصداع والخفقان والتعرق، بالإضافة إلى التوهج والقلق والغثيان والتعب وفقدان الوزن والألم البطني والصدري. يمكن أن تتعزز هذه الأعراض بالشدة العاطفية والجهد والتخدير والضغط البطني وتناول أطعمة حاوية على التيرامين. قد نجد أيضاً هبوط توتر

انتصابي. ويعتبر وجود تموجات واسعة في الضغط الدموي علامة مميزة، وعادة لا يستجيب ارتفاع الضغط المرافق لورم القواتم على خافضات الضغط المعتادة. قد نجد اضطرابات قلبية وتفاعلات تآزرية غير مألوفة بين الأدوية.

## التشخيص والعلاج

يعتبر قياس مستويات الميتانفرين والنور ميتانفرين الحرة في البلاسما الاختبار الأفضل لتأكيد أو نفي ورم القواتم، لأن استقلاب الكاتيكول أمينات إلى الميتانفرينات الحرة يعتبر مستقلاً عن تحرير الكاتيكول أمينات ويمكن إجراؤه بغياب ارتفاع الضغط والأعراض الأخرى. ويعتبر وجود مستويات للميتانفرين الحرة في البلاسما أعلى من 0.61نانو مول/ل ومستويات للنور ميتانفرين أعلى من 0.31 نانو مول/ل متوافقة مع تشخيص ورم القواتم. وعندما تكون القيم مرتفعة فقط بشكل بسيط، يمكن إجراء اختبار التثبيط بالكلونيدين. في هذا الاختبار، يتم إعطاء الكلونيدين فموياً بجرعة 0.3ملغ/كغ، ويتم قياس مستويات الكاتيكول أمينات (بما فيها الميتانفرين والنور ميتانفرين) قبل الإعطاء وبعده بثلاث ساعات. لدى الأشخاص الطبيعيين، تنخفض مستويات الكاتيكول أمينات إلى المعدل الطبيعي، في حين أنه عند مرضى ورم القواتم، لا تتغير المستويات وقد ترتفع. حالما يتم وضع تشخيص ورم القواتم، يتم إجراء صورة طبقية محورية للغدتين الكظريتين. إن غالبية أورام القواتم داخل الكظرية يمكن أن تشاهد بسهولة على هذه الصورة. إذا كانت نتيجة الصورة سلبية، يمكن تحديد موضع أورام القواتم خارج الكظرية غالباً بالومضان باليود المشع ميتاإيودوبينزيل غوانيدين 131I-MIBG، أو التصوير الطبقي المصدر للبوزيترون، أو المسح بالOctreotide أو مرنان البطن.

تعالج أورام القواتم بالجراحة إن كان بالإمكان تحديد موضعها. ويجب أن يخضع المرضى قبل الجراحة بأسبوع أو أسبوعين لتثبيط مستقبلات ألفا باستخدام الفينوكسي بينزامين. ويجب استخدام معاكسات بيتا الأدرينرجية قبيل أو أثناء الجراحة. إن حوالي 5-10٪ من أورام القواتم تكون خبيثة. قد يفيد 131I-MIBG أو المعالجة الكيماوية، لكن الإنذار سيء. يمكن أن يتم استخدام ألفا . ميتيل . ب . تيروزين (وهو مثبط لأنزيم التيروزين هيدروكسيلاز الذي يعتبر المحدد الأساسي لمعدل التركيب الحيوي للكاتيكول أمينات) بغرض خفض إفراز الكاتيكول أمينات من الورم.

## الكتلة الكظرية العرضية

تكشف الكتل الكظرية غير الواضحة سريرياً بشكل غير مقصود في سياق اختبار تشخيصي أو معالجة لحالات سريرية أخرى لا تتعلق بالشك بآفة كظرية، وبالتالي تسمى الأورام العرضية incidentaloma. يجب أن يخضع جميع مرضى الأورام العرضية إلى اختبار التثبيط بالديكساميتازون 1ملغ وقياس مستويات الحرة للميتانفرينات في البول أو البلاسما كما أن المرضى المصابين بارتفاع ضغط يجب أن يخضعوا لقياس مستويات البوتاسيوم في المصل ونسبة تركيز الألدوستيرون في البلاسما/ فعالية الرينين البلاسمية. ويجب اللجوء إلى الجراحة لدى جميع المرضى المصابين بأورام قشرية كظرية وظيفية فعالة هرمونياً أو اكبر من 5سم. أما الأورام غير المترافقة مع إفراز هرموني أو أصغر من 5سم فيمكن متابعتها بالتصوير المتكرر والقياسات الهرمونية المتعاقبة.

### آفاق مستقبلية

- إدراك دور زيادة الستيروئيدات القشرية السكرية داخل الخلوية والنوعية للنسج في أمراض شائعة مثل ترقق العظام، الاكتئاب، الداء القلبي الوعائي، الداء السكري، ارتفاع ضغط الدم.
- استئصال الورم الغدي الكظري الانتقائي مع المحافظة على النسيج الكظري الطبيعي.
- إدراك أهمية فرط وقصور الكظر المعتدل (تحت السريري).

# الفصل 67 XI

# علم الغدد الصم التناسلية الذكرية

تتكون الخصيتين testes من خلايا لايديغ (خلالية) تقوم بإفراز التيستسترون والإستراديول ومن أنابيب ناقلة للنطف seminiferous tubules تقوم بإنتاج النطف. ويتم تنظيم ذلك عبر موجهات القند الهرمون اللوتيئيني LH والهرمون المحرض للجريبات FSH، التي يتم إفرازها من النخامى الأمامية تحت تأثير الهرمون الوطائي المحرر لموجهات القند عشاري الببتيد GnRH (الشكل 67-1). يقوم LH بتحريض خلايا لايديغ على إفراز التيستسترون، الذي يؤثر سلبياً بالطريق الراجع عند مستوى النخامى والوطاء لتثبيط إنتاج المزيد من LH. يقوم FSH بتحريض إنتاج النطف عبر التفاعل مع خلايا سيرتولي في الأنابيب الناقلة للنطف. ويتم التثبيط بالتلقيم الراجع لـ FSH عبر ستيروئيدات منسلية بالإضافة إلى الإينهيبين (وهو بروتين سكري يتم إنتاجه من قبل خلايا سيرتولي).

يجرى التقييم الكيماوي الحيوي للمحور الوطائي- النخامي- خلايا لايديغ عبر قياس تراكيز LH والتيستيسترون. في حين أن فحص السائل المنوي وتركيز FSH في المصل يؤمنان تقييماً للمحور الوطائي- النخامي- الأنابيب الناقلة للنطف. يمكن اختبار قدرة النخامى على تحرير موجهات القند بشكل ديناميكي عبر تحريض GnRH، كما يمكن تقييم قدرة الخصيتين على إفراز التيستيسترون عبر إعطاء حقن من موجه القند المشيمي الإنساني human chorionic gonadotropin (hCG) وهو هرمون بروتيني سكري يملك فعالية حيوية مشابهة لفعالية LH.

## القصور المنسلي

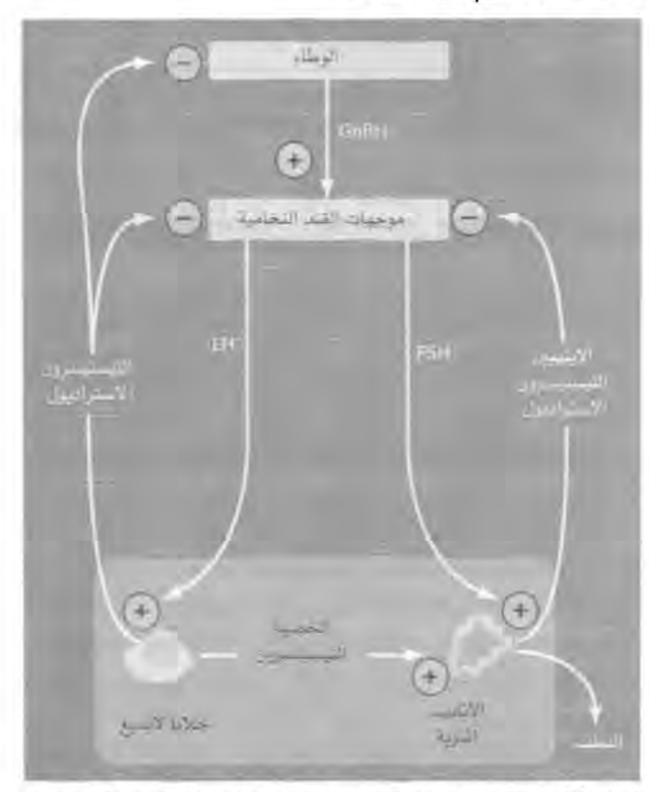
إن كلاً من عوز التيستسترون أو ضعف إنتاج النطف يمكن أن يشكل قصوراً منسلياً hypogonadism. وغالباً ما يكون الاضطرابين موجودين معاً. تعتمد التظاهرات السريرية لعوز الأندروجينات على وقت بدء الإصابة وشدة العوز. وحيث أن التيستيسترون ضروري لتطور قناة وولف إلى البربخ epididymis والقناة الناقلة vas deferens والحويصلين المنويين seminal vesicles والأقنية القاذفة ejaculatory ducts بالإضافة إلى كونه ضروري لتطور الأعضاء التناسلية الخارجية نحو الرجولة عبر مستقلب رئيسي داخل خلوي للتيستيسترون هو دي هيدرو تيستيسترون، لذلك يؤدي عوز الإندروجين باكراً عند الجنين إلى تشكل أعضاء تناسلية خارجية مبهمة بالإضافة إلى حدوث الخنوثة الكاذبة الذكرية male pseudohermaphroditism. وعند حدوث عوز الإندروجين في وقت متأخر أثناء الحمل، قد ينجم عنه تشكل قضيب صغير أو اختفاء خصيوي cryptorchidism (غياب أحادي أو ثنائي الجانب للخصية في كيس الصفن ينجم عن فشل النزول الخصيوي الطبيعي). خلال البلوغ، يكون الإندروجين مسئولاً عن التمايز الجنسي الذكري، والذي يتضمن نمو الصفن والبربخ والقناة الناقلة والحويصلين المنويين والموثة والقضيب والعضلات الهيكلية والحنجرة. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي الأندروجينات إلى تحريض نمو الشعر في الإبطين والعانة والوجه والجسم، وأيضاً زيادة فعالية الغدد الدهنية. كذلك تكون مسئولة (عبر انقلابها إلى أستروجينات) عن نمو والتحام الغضاريف المشاشية التي تشاهد سريرياً بما يسمى تعاظم النمو أثناء البلوغ pubertal growth spurt. بالتالي يؤدي عوز الأندروجينات في الفترة قبيل البلوغ إلى ضعف تطور العضلات وتناقص القوة والاحتمال وصوت عالي اللحن ونقص شعر الإبطين والعانة، وغياب شعر الوجه والجسم. يمكن أن تستمر العظام الطويلة في الطرفين السفليين والذراعين بالنمو تحت تأثير هرمون النمو (وهي حالة تؤدي إلى نسب طواشية eunuchoidal حيث أن امتداد الذراعين يتجاوز الطول الكلي بـ 5سم أو أكثر. كما يكون نمو الطرفين السفليين أكبر نسبة للطول الكلي. يؤدي عوز الأندروجينات بعد البلوغ إلى تناقص في الطاقة الجنسية وعنانة مع انخفاض القدرة وتجعدات دقيقة حول الزوايا في العينين والفم، وتناقص شعر الوجه والجسم.

يمكن تصنيف القصور المنسلي الذكري إلى ثلاث تصنيفات حسب مستوى الضعف (الجدول 67-1). حيث أن القصور المنسلي الناتج عن آفات وطائية أو نخامية يؤدي إلى حدوث قصور منسلي ثانوي أو قصور منسلي منخفض موجهات القند، لأن انخفاض مستوى التيستيسترون أو عدم فعالية إنتاج النطف تكون ناجمة عن التحريض غير الكافي للخصيتين بسبب التراكيز غير الكافية لموجهات القند. بالمقابل، تؤدي الآفات التي تصيب فوراً الخصيتين إلى حدوث قصور منسلي بدئي أو قصور منسلي مرتفع موجهات القند. ويتميز بقلة نطف oligospremia أو انعدام النطف azoospremia مع مستويات منخفضة من التيستيسترون، لكنها تكون مترافقة مع ارتفاع مستويات LH وFSH بسبب نقص التنظيم السلبي بالتلقيم الراجع على مستوى النخامى والوطاء من الأندروجينات والإينهيبين. وينجم التصنيف الثالث للقصور المنسلي عن شذوذات في عمل الأندروجينات.

### الآفات الوطائية النخامية

يحدث القصور النخامي الشامل خلقياً بسبب شذوذات بنيوية أو بسبب عدم كفاية إنتاج أو تحرير العوامل الوطائية المحررة. ويمكن لهذه الحالة أن تكون مكتسبة بسبب توضعات الأورام أو الاحتشاء الناجم عن قصور وعائي أو الآفات الارتشاحية أو الآفات المناعية الذاتية أو الرضوض أو الانتانات.

تعتبر متلازمة كالمان Kallmann شكلاً من القصور المنسلي منخفض موجهات القند يترافق مع مشاكل في القدرة على تمييز الروائح سواءً بشكل غير كامل ( ضعف الشم hyposmia ) أو كامل




**الشكل 67-1**: تنظيم المحور الوطائي النخامي الخصيوي. (+)= تلقيم راجع إيجابي. (−)= تلقيم راجع سلبي. FSH = الهرمون المحرض للجريبات. GnRH= الهرمون المحرر لوجهات القند. LH=الهرمون اللوتيئيني.

(غياب الشم anosmia). تنجم هذه المتلازمة عن ضعف في هجرة عصبونات GnRH من القرص الشمي olfactory placode إلى الوطاء، وبالتالي تسبب عوزاً في GnRH. يبقى المرضى بحالة قبيل البلوغ، مع خصيتين مطاطيتين، وتتطور لديهم الطواشية.

يمكن أن يؤدي فرط برولاكتين الدم إلى حدوث قصور منسلي منخفض موجهات القند لأن البرولاكتين يؤدي إلى تثبيط تحرر GnRH المعتاد وينقص فعالية LH على مستوى خلايا لايديغ. كما يثبط أيضاً بعض تأثير التيستيسترون على مستوى الأعضاء المستهدفة. وتؤدي عملية إعادة مستوى البرولاكتين إلى الطبيعي (عبر إيقاف الدواء المسبب أو الاستئصال الجراحي لورم غدي نخامي أو استخدام مشابهات الدوبامين) إلى تصحيح هذا الشكل من القصور المنسلي.

هنالك شكل آخر من القصور المنسلي الثانوي عند المرضى الذكور ينجم عن فقدان الوزن أو عن آفة جهازية (سوء وظيفة وطائية). حيث يؤدي هذا المرض الجهازي أو فقدان الوزن إلى خلل في التحرير الوطائي لـ GnRH ويسبب تناقصاً في مستويات موجهات القند والتيستيسترون. تشاهد هذه الحالة بشكل شائع لدى مرضى السرطان، متلازمة عوز المناعة المكتسب، الحالات الالتهابية المزمنة.

## الشذوذات المنسلية البدنية

تعتبر متلازمة كلاينفلتر Klinefelter السبب الخلقي الأكثر شيوعاً للقصور الخصيوي البدئي. وتحدث لدى امن كل 5000 مولود ذكر حي وتنجم عادة عن عدم انقسام صبغي لدى الأم أثناء الانقسام المنصف، مما يؤدي إلى نمط مورثي هو XXY. عند البلوغ تتضمن الموجودات السريرية كلاً مما يلي: درجات مختلفة من القصور المنسلي، تثدي

**الجدول 67-1 : تصنيف القصور المنسلي الذكري**

| |
|---|
| **آفات نخامية وطائية (قصور منسلي ثانوي)** |
| القصور النخامي الشامل |
| عوز موجه قند معزول |
| متلازمات خلقية مركبة |
| فرط برولاكتين الدم |
| سوء وظيفة وطائية. |
| **آفات منسلية (قصور منسلي بدئي)** |
| متلازمة كلاينفلتر والشذوذات الصبغية المرافقة |
| الحثل العضلي التشنجي |
| اختفاء الخصيتين |
| اللاخصوية ثنائية الجانب |
| قصور الأنابيب الناقلة للنطف |
| قصور خلايا لايديغ عند البالغين |
| عوز أنزيم التركيب الحيوي للإندروجينات |
| **شذوذات في عمل الإندروجين** |
| التأنيث الخصيوي (عدم حساسية كاملة للأندروجينات) |
| عدم حساسية غير كاملة للإندروجينات |
| عوز5 . ألفا - ريدكتاز. |

gynecomastia، خصيتين صغيرتين ثابتتين تقيس كل منها أقل من 2سم في أطول محاورها (تقيس الخصية الطبيعية أكثر من 3.5سم)، انعدام نطف، نسب طواشية للجسم، ارتفاع مستويات FSH وLH. يشاهد القصور المنسلي البدئي أيضاً في حالة خلقية أخرى هي الحثل العضلي التشنجي myotonic dystrophy والتي تتميز بما يلي: ضعف متزايد، ضمور عضلات الوجه والعنق واليدين والطرفين السفليين، صلع أمامي جبهي frontal baldness، تشنجات عضلية.

يكون حوالي 3٪ من الرضع الذكور المولودين بتمام الحمل مصابين باختفاء الخصيتين cryptorchidism، والذي يصحح عفوياً خلال السنة الأولى من الحياة لدى معظم هؤلاء الأطفال، وبالتالي تصبح نسبة هذا الاضطراب عند نهاية السنة الأولى من العمر حوالي 0.75٪. عندما تبقى الخصيتين محفوظتين ضمن موضع داخل البطن، يؤدي تزايد الحرارة إلى ضعف في تشكيل النطف وقلة نطف. وتبقى وظيفة خلايا لايديغ طبيعية بشكل عام، وبالتالي تكون مستويات التيستيسترون عند البلوغ طبيعية. تشكل حالة اللاخصوية anorchia ثنائية الجانب (والتي تسمى أيضاً متلازمة الغياب الخصيوي vanishing testicle) حالة نادرة تتشكل فيها الأعضاء التناسلية الخارجية بشكل كامل، مما يشير إلى إنتاج مقادير كبيرة من التيستيسترون ودي هيدرو تيستيسترون خلال التكون الجنيني الباكر. لكن النسيج الخصيوي يختفي قبل الولادة أو بعدها بقليل، وتكون النتيجة صفن فارغ. يمكن تمييز ذلك عن اختفاء الخصيتين عبر اختبار التحريض بالـ hCG، حيث أن مرضى اختفاء الخصيتين تزداد لديهم مستويات التيستيسترون في المصل بعد حقن hCG، في حين لا يحدث ذلك لدى مرضى اللاخصوية ثنائية الجانب.

توجد عدة أسباب للقصور المنسلي المكتسب. تكون الأنابيب الناقلة للنطف عند البالغين عرضة للكثير من الأذيات، ويحدث قصور هذه الأنابيب بعد انتانات مثل النكاف mumps والتهاب الخصية orchitis بالمكورات البنية أو الجذامي lepromatous، وبعد التشعيع، وأذية الأوعية،

والرض، وتناول الكحول، واستخدام أدوية المعالجة الكيماوية (خاصة العوامل المقلونة). قد تكون تراكيز FSH في المصل طبيعية أو مرتفعة، حسب درجة تأذي الأنابيب الناقلة للنطف. كما أن قسم خلايا لايديغ يمكن أن يتأذى أيضاً بنفس هذه الحالات. بالإضافة إلى ذلك، يظهر لدى بعض الرجال تناقص تدريجي في الوظيفة الخصيوية مع تقدم السن. وقد يكون ذلك ناجماً عن القصور الوعائي المجهري. وقد يتظاهر تناقص إنتاج التيستيسترون سريرياً بتناقص القدرة الجنسية والفحولة، وعدم الاستقرار العاطفي، والتعب، وأعراض محركة وعائية مثل التوهجات الحارة. وعادة ما يكون تركيز LH في المصل مرتفعاً في هذه الحالة.

## الشذوذات في عمل الأندروجين

عندما يقوم التيستيسترون (أو مستقلبه الفعال دي هيدروتيستيسترون) بالارتباط مع مستقبل الإندروجين في الخلايا المستهدفة، يتفعل هذا المستقبل ويربط DNA، مما يؤدي إلى تحريض عملية الترجمة وتركيب البروتينات ونمو الخلية، والذي يشكل بالمجموع عمل الإندروجين. يؤدي غياب مستقبلات الأندروجين إلى إحداث متلازمة تسمى التأنيث الخصيوي testicular feminization، وهي شكل من أشكال الخنوثة الذكرية الكاذبة. يملك هؤلاء الذكور وراثياً خصيتين مختفيتين لكنهم يظهرون بنمط شكلي أنثوي. وبسبب عدم فعالية الأندروجينات خلال التكون الجنيني، تفشل الطيتين الشفريتين - الصفنيتين بالاندماج، ويتشكل مهبل قصير. تكون أنابيب فالوب والرحم والجزء العلوي من المهبل غائبة لأن الخصيتين تقومان بإفراز عامل مثبط لقناتي مولر خلال الفترة الباكرة من التطور الجنيني. عند البلوغ، يحدث لدى هؤلاء المرضى ضخامة أثداء بسبب أن الخصيتين تفرزان مقداراً صغيراً من الإستراديول. كما تقوم النسج المحيطية بقلب التيستيسترون والأندروجينات الكظرية إلى أستروجينات. لا ينمو شعر العانة والإبطين. لأن تأثير الأندروجين يكون ضرورياً لذلك. ترتفع مستويات التيستيسترون في المصل كنتيجة للتحريض المستمر بال LH، والتي يرتفع تركيزها بسبب عدم قدرة الأندروجين على إجراء التثبيط بالتلقيم الراجع السلبي على مستوى الوطاء. قد تحدث لدى المرضى أشكال غير مكتملة من عدم الحساسية للأندروجين تنجم عن طفرات نقطية تؤثر على مورثة مستقبل الأندروجين، ويظهر هؤلاء المرضى سريرياً درجات مختلفة من الخنوثة الذكرية الكاذبة.

إن المرضى المصابين بعوز أنزيم 5 - الفا - ريدكتاز (الضروري لقلب التيستيسترون إلى دي هيدروتيستيسترون) يولدون بصفن أشرم bifid scrotum (والذي يعكس سوء اندمال الطيتين الشفريتين الصفنيتين)، وإحليل تحتي hypospadias (والذي تكون فتحة الإحليل فيه ضمن العجان أو على محور القضيب). عند البلوغ، يكون إنتاج الأندروجين كافياً للتغلب على المشكلة، حيث يتضخم الصفن والقضيب والكتلة العضلية، ويبدو أن هؤلاء المرضى يتطورون إلى رجال طبيعيين فيزيولوجياً.

## التشخيص

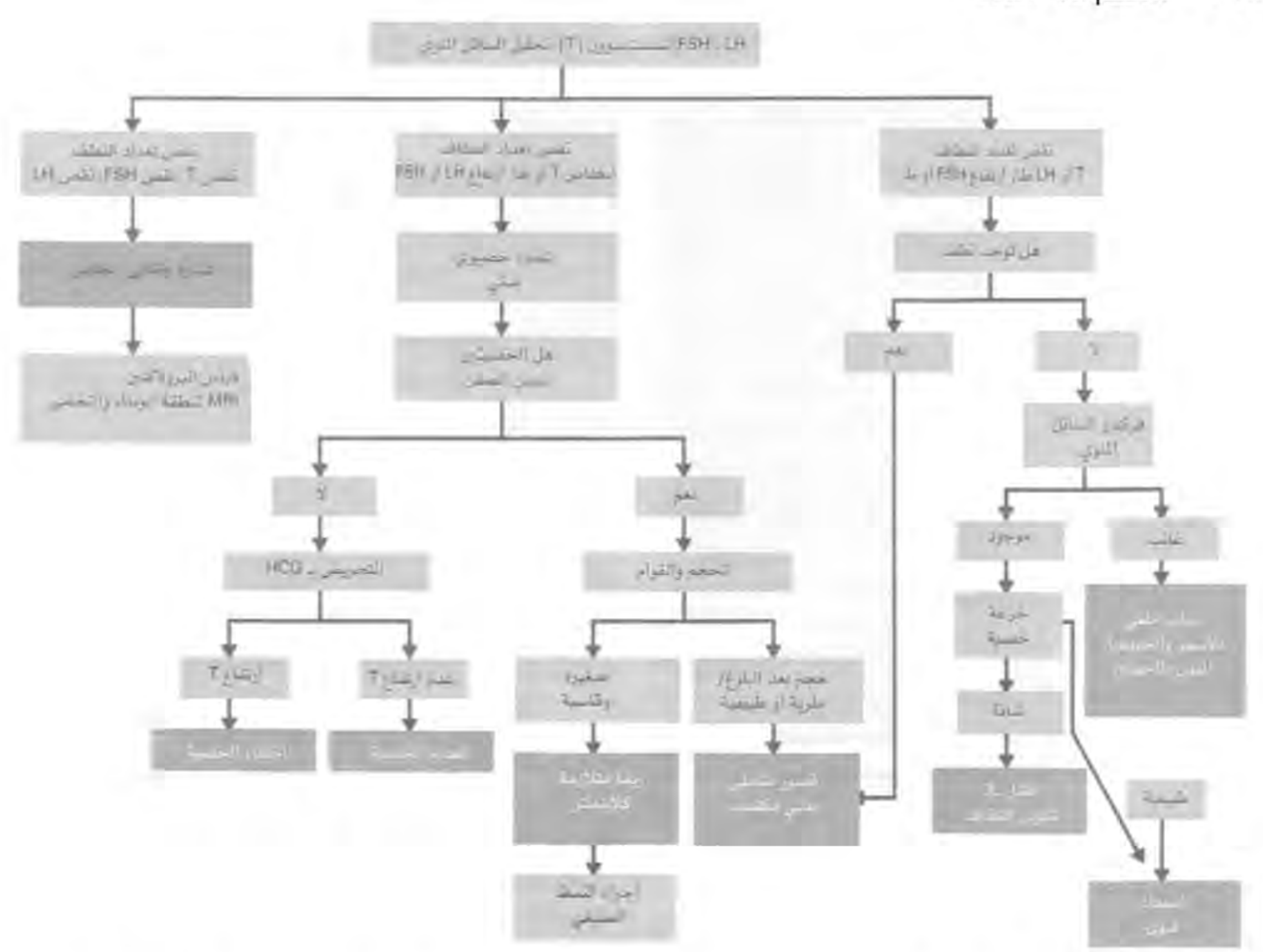
يظهر الشكل 67-2 مخططاً للتقييم المخبري للقصور المنسلي لدى أناس ذو نمط شكلي ذكري. يجب قياس التراكيز المصلية لكل من LH وFSH والتيستيسترون، كما يجب إجراء تحليل للسائل المنوي. يشير وجود مستوى منخفض للتيستيسترون مع تراكيز منخفضة لموجهات القند إلى شذوذ نخامي وطائي، والذي يحتاج إلى تقييم بقياس برولاكتين المصل وإجراء فحص شعاعي. في حين أن ارتفاع تراكيز موجهات القند مع مستوى طبيعي أو منخفض للتيستيسترون تعكس شذوذاً خصيوياً بدئياً. عندما لا يكون بالإمكان جس الخصيتين في الصفن ولا يؤدي الحلب milking الحذر للمنطقة السفلية من بطن المريض إلى سحب خصيتين هاجرتين إلى داخل الصفن، يجب إجراء اختبار تحريض بال hCG. يشير ارتفاع تراكيز التيستيسترون إلى وجود نسيج خصيوي وظيفي، ويمكن وضع تشخيص اختفاء الخصيتين (خصيتين هاجرتين). في حين أن عدم ارتفاع تراكيز التيستيسترون يشير إلى لاخصيوية ثنائية الجانبين (عدم وجود الخصيتين). إن وجود خصيتين صغيرتين قاسيتين في الصفن يشير إلى احتمال كبير لوجود متلازمة كلاينفلتر، وهو تشخيص يجب تأكيده بدراسة النمط النووي الصبغي. في حين أن وجود خصيتين أكبر من 3.5سم بقطرهما الأعظمي مع بنية طبيعية أو طرية يشير إلى حدوث قصور منسلي بدئي مكتسب بعد البلوغ. وعندما تكون المشكلة الرئيسية هي تناقص في تعداد النطف مع وبدون ارتفاع في مستوى FSH، يجب التفريق بين مشكلة قنيوية وقصور منسلي بدئي مكتسب. عندما تكون الحيوانات المنوية موجودة، إذا هنالك على الأقل واحدة من الأقنية المنبعثة من إحدى الخصيتين سالكة. وتشير هذه الحالة إلى وجود شذوذ صبغي مكتسب. لكن عندما لا تكون هنالك نطف في سائل القذف. يمكن أن تنجم هذه الحالة عن مشكلة خصيوية بدئية أو مشكلة قنيوية. يقوم الحويصلين المنويين بإفراز الفركتوز إلى سائل القذف. لذلك عند وجود الفركتوز في سائل القذف يجب إجراء خزعة من الخصية لتبيان فيما إذا كان الضعف ناجماً عن فشل في إنتاج النطف أو عن انسداد في الأقنية التي تقود من الخصيتين إلى الحويصلين المنويين. أما غياب الفركتوز في السائل المنوي فيشير إلى غياب خلقي للحويصلين المنويين والقناة الناقلة للنطف.

## العقم الذكري

يحدث العقم عند حوالي 15٪ من الأزواج. وتعتبر العوامل الذكرية مسئولة عن حوالي 40٪ من الحالات. وتكون العوامل الأنثوية مسئولة عن 40٪ آخرى، في حين نجد عاملاً مشتركاً لدى حوالي 20٪ من الحالات. بالإضافة إلى خلل إنتاج النطف الذي يحدث لدى مرضى مصابين بآفات وطائية أو نخامية أو خصيوية أو بإضطرابات عمل الأندروجين، يمكن أن يؤدي كلاً من فرط نشاط الدرق أو القصور الدرقي أو الشذوذات الكظرية أو الآفات الجهازية إلى ضعف في إنتاج النطف. كذلك يمكن أن تؤدي آفات القناة الناقلة والحويصلين المنويين والموثة إلى حدوث العقم. وكذلك الآفات التي تصيب المعصرة المثانية والتي يمكن أن تؤدي إلى حدوث القذف الراجع retrograde ejaculation، والذي تمر فيه النطف إلى المثانة بدلاً من أن تمر عبر القضيب. كما أن الشذوذات التشريحية في القضيب كما يشاهد لدى مرضى الإحليل التحتي، وسوء تقنية الجماع، ووجود أضداد النطف ضمن السبيل التناسلي الذكري أو الأنثوي تترافق أيضاً مع العقم.

## معالجة القصور المنسلي والعقم

إن أفضل طريقة لعلاج عوز الأندروجينات لدى المرضى المصابين بشذوذات وطائية نخامية أو خصيوية بدئية هي عن طريق إعطاء



**الشكل 67–2**: التقييم المخبري للقصور المنسلي. FSH= الهرمون المحرض للجريبات. hCG= موجه القند المشيمي الإنساني. LH= الهرمون اللوتيئيني. MRI= التصوير بالرنين المغناطيسي. PRL= البرولاكتين.

التيستيستيرون خارجياً، سواءً عبر الحقن العضلية لإسترات التيستيستيرون متوسطة التأثير أو عبر تطبيق هلامات أو لصاقات التيستيستيرون عبر الجلد. تؤدي المعالجة بالتيستيستيرون إلى زيادة القدرة الجنسية والفحولة والكتلة العضلية والقوة وتحمل الجهد ونمو الشعر في الوجه والجسم. وتتضمن التأثيرات الجانبية كلاً من حب الشباب واحتباس السوائل وكثرة الكريات الحمر و(في حالات نادرة) نوب توقف التنفس أثناء النوم. وإن وجود سرطان موثة يعتبر مضاد استطباب لهذه المعالجة.

إن كانت القدرة على الإنجاب مطلوبة، يمكن تطوير الرجولة وتكوين النطف عند مرضى الشذوذات الوطائية عن طريق إعطاء GnRHبشكل نبضي تحت الجلد باستخدام مضخة خارجية. كما يمكن إجراء تحريض مباشر للخصيتين لدى مرضى مصابين بشذوذات وطائية أو نخامية عن طريق استخدام موجهات قند من مصدر خارجي، مما يؤدي إلى زيادة التيستيستيرون وإنتاج النطف. أما في حالات القصور الخصيوي البدئي مع وجود قلة نطف لدى المريض، عندها يمكن محاولة تكثيف النطف من أجل التلقيح ضمن الرحم intrauterine insemination أو من أجل التلقيح في الزجاج ( in vitro fertilization - طفل الأنبوب). وعندما يكون انعدام النطف ناجماً عن انسداد قنيوي، يمكن تصحيح الانسداد أو شفط النطف من البربخ لاستخدامها في التلقيح في الزجاج.

## التثدي

يشير التثدي gynecomastia إلى ضخامة سليمة في الثدي الذكري ينجم عن تكاثر الجزء الغدي منه. تشاهد هذه الحالة الشائعة عند حوالي 70٪ من الصبية البالغين وفي حوالي ثلث البالغين بعمر 50-80سنة. تؤدي الأستروجينات إلى تحريض تطور الغدة الثديية في حين تقوم الأندروجينات بتثبيط هذا التطور. بالتالي يكون التثدي ناجماً عن عدم التوازن بين تأثير الأستروجين والأندروجين على مستوى النسيج الثديي. قد تنجم هذه الحالة عن زيادة مطلقة في الأستروجينات الحرة، أو تناقص في الأندروجينات الحرة داخلية المنشأ، أو عدم الحساسية للأندروجين في الأنسجة، أو تعزيز حساسية النسيج الثديي للأستروجينات. وتظهر في الجدول 67-2 لائحة بالحالات الشائعة المترافقة مع التثدي.

يجب تمييز التثدي عن الضخامة الشحمية للثدي دون وجود تكاثر غدي وعن الاضطرابات الأخرى للثديين خاصة سرطانة الثدي.

**الجدول 67-2: الحالات المترافقة مع التثدي**

| |
|---|
| **فيزيولوجية** |
| حديث الولادة |
| البلوغ |
| الانكماش involutional |
| **مرضية** |
| تنشؤات |
| خصيوية |
| كظرية |
| الإنتاج المتبذ لموجه القند المشيمي البشري |
| الفشل المنسلي البدئي |
| القصور المنسلي الثانوي |
| حالات عوز أنزيمي في إنتاج التيستيسترون |
| متلازمات عدم الحساسية للأندروجينات |
| داء كبدي |
| سوء التغذية مع إعادة الإطعام |
| التحال الدموي |
| فرط نشاط الدرق |
| زيادة فعالية الأروماتاز خارج الغدي |
| الأدوية |
| الأستروجينات ومشابهاتها |
| موجهات القند |
| مضادات الأندروجين أو مثبطات تركيب الأندروجين |
| العوامل السامة للخلايا |
| الكحول |
| مجهول السبب |

يتظاهر سرطان الثدي الذكري عادة بشكل كتلة وحيدة الجانب غير مركزية قاسية أو صلبة مثبتة إلى النسج تحتها. قد تترافق مع تشكل غمازة أو تراجع الجلد فوقها بالإضافة إلى تشكل قشرة على الحلمة أو نز من الحلمة. بالمقابل، يحدث التثدي بشكل حول مركزي حول الحلمة ولا يكون مثبتاً إلى البنى تحتها.

إن التثدي المؤلم والممض لدى ذكر في طور البلوغ يجب أن يخضع لفحوص دورية بسبب أن التثدي عند البلوغ يختفي خلال سنة لدى معظم المرضى. في حين أن التثدي المكتشف صدفة وغير العرضي عند رجل بالغ يحتاج إلى تقييم دقيق بحثاً عن الأمور التالية: الكحول، المخدرات، استخدام الأدوية، القصور الكبدي أو الرئوي أو الكلوي، أعراض وعلامات القصور المنسلي أو فرط النشاط الدرقي. في حالة غياب كل ذلك، نكتفي بالمراقبة والمتابعة. بالمقابل، لدى بالغ مصاب ببدء حديث لتثدي مؤلم متزايد يجب تقييم الوظيفة الدرقية والكبدية والكلوية. وعندما تكون نتائج الفحوص طبيعية، يجب قياس التراكيز المصلية لـ hCG وLH والتيستيستيرون والإستراديول. ويمكن إجراء المزيد من التقييم حسب المخطط الموضح في الشكل 67-3.

إن إيقاف الدواء المسبب أو تصحيح الحالة المستبطنة المسئولة عن التثدي يمكن أن يؤدي إلى تراجع النسيج الغدي الثديي. وإذا استمر التثدي، يمكن محاولة إعطاء مضاد أستروجيني مثل التاموكسيفين لفترة ثلاث شهور وانتظار تراجع التثدي. وعند استمرار وجود التثدي




**الشكل 67-3**: التقييم التشخيصي لأسباب التثدي اعتماداً قياسات مستوى موجه القند المشيمي الإنساني hCG والهرمون اللوتيئيني LH والتيستيسترون T والإستراديول.
= ارتفاع. = تناقص. CT= التصوير الطبقي المحوري. MRI= التصوير بالرنين المغناطيسي. T4= التيروكسين. TSH= الهرمون المحرض للدرق.

التثدي لأكثر من سنة يكون هنالك عادة مركب ليفي فيه لا يستجيب للأدوية. وبالتالي تبرز الحاجة هنا للاستئصال الجراحي للنسيج.

## آفـــــــاق مســـــــتقبلية

- تمييز أفضل للقواعد الجزيئية للعقم غير المفسر.
- وسائل مورثية جديدة لتقييم مستقبلات الأندروجين.
- تحسين طرق قياس موجهات القند بغرض تمييز القصور المنسلي منخفض موجهات القند عن انخفاض تراكيز موجهات القند التي تشاهد أحياناً لدى ذكور طبيعيين.
- توضيح دور الإينهيبين واللبتين في الخصوبة والوظيفة المنسلية.
- تمييز أفضل للذيفانات البيئية التي تؤثر على وظيفة الخصية.

# الفصل 68 XI

# الداء السكري

## تعريف:

يتألف الداء السكري Diabetes Mellitus من زمرة غير متجانسة من الآفات الاستقلابية التي تتميز بزيادة مزمنة في سكر الدم وشذوذات في استقلاب السكريات والدسم والبروتينات تنجم عن ضعف في إفراز الأنسولين و/أو عمل الأنسولين. إن ارتفاع سكر الدم Hyperglycemia الصيامي (المزمن) وبعد الوجبات هو المسئول بشكل رئيسي عن الاختلاطات الحادة وقصيرة الأمد والمتأخرة، التي تؤثر على جميع أجهزة وأعضاء الجسم.

إن إحصائيات التعداد السكاني في الولايات المتحدة خلال عام 2000 تشير إلى أن نسبة حدوث الداء السكري عند البالغين بعمر 20سنة أو أكبر تكون متساوية في كلا الجنسين، إن 17مليون شخص مصاب بالمرض (8.6٪). وحيث أن 5.9 مليون من هؤلاء بقي غير مشخص. إلا آن هنالك مليون شخص يتم تشخيص الإصابة لديهم سنوياً. إن الداء السكري هو سادس سبب للوفاة بسبب المرض في الولايات المتحدة. ويعتبر مسئولاً عن 18٪ من جميع حالات الوفاة لدى الأشخاص الذين تجاوزوا الخمس وعشرين سنة من العمر، كما أنه السبب الأساسي للداء الكلوي نهائي المرحلة ERDS، وحالات العمى الجديدة، وحالات بتر الطرفين السفليين غير الرضية. يعتبر الداء القلبي الوعائي السبب الرئيسي للوفاة المتعلقة بالداء السكري ويعتبر شائعاً بنسبة أكبر بـ 2-5مرات لدى المرضى السكريين منهم لدى التعداد السكاني العام. وينخفض معدل الحياة المتوقعة للمرضى متوسطي العمر بحوالي 5-10سنوات. إن نسبة حدوث الداء السكري في بقية العالم تصل إلى نسب وبائية، وتبلغ حالياً أكثر من 150مليون (يتوقع أن تبلغ 300 مليون في عام 2025)، وينجم ذلك بشكل رئيسي عن زيادة البدانة (إن 64 ٪ من البالغين في الولايات المتحدة زائدي الوزن أو بدينين) وأنماط الحياة قليلة الحركة السائدة لدى كل من البالغين والأطفال.

## التشخيص

تعتمد التظاهرات لدى المرضى المصابين بالداء السكري على نمط الداء السكري ومرحلة العملية الإمراضية. حيث أن مرضى الداء السكري من النمط الأول I (T1DM) يتظاهرون بشكل شائع بالأعراض الكلاسيكية الحادة لفرط سكر الدم وهي: العطاش الشديد، تعدد البيلات، فقدان الوزن، وبدرجة أقل نجد النهم وتشوش الرؤية والحكة. وحوالي 25٪ من المرضى يتظاهرون فوراً وفي المرة الأولى بحماض كيتوني سكري (DKA). في حين أنه عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني II (T2DM) قد يكون الداء موجوداً لسنوات قبل أن يتم تشخيصه (عادة 4-7 سنوات). وحوالي 50٪ من المرضى يكونون مصابين باختلاط قلبي وعائي عند تشخيص الداء السكري. تكون الأعراض عادة أقل حدة من النمط الأول، وقد تترافق مع الوسن والتعب لدى هؤلاء المرضى كبار السن بشكل عام. يمكن أن يترافق فرط سكر الدم المزمن مع ضعف النمو، زيادة القابلية للانتان (غالباً التهاب الحشفة balanitis أو التهاب المهبل vaginitis)، بطء اندمال الجروح. وتظهر في الجدول 68-1 قائمة بعوامل الخطورة للإصابة بالـ T2DM، وتتضمن نمط الحياة الهادئ الساكن، سوء التغذية، زيادة الوزن/البدانة.

تظهر المعايير التشخيصية للداء السكري في الجدول 68-2. ويمكن أن يستخدم أي من هذه القياسات الثلاث لسكر المصل بغرض التشخيص، ويجب تأكيدها في يوم تالي بأي من القياسات الثلاث. إن سكر الدم البلاسمي الصيامي التشخيصي FPG يقاطع مع النتيجة المختصرة للسكر البلاسمي بعد ساعتين من التحريض (PCG). مما يؤدي إلى إنقاص نسبة عدم تشخيص أو سوء تشخيص الداء السكري. إن هذه القيم التشخيصية المتقاطعة المنخفضة تؤدي إلى تمييز المستويات الحرجة الدقيقة التي تزداد فيها نسبة حدوث الاختلاطات الوعائية الصغيرة بشكل دراماتيكي، كما تقدم مستويات جديدة للمعالجة الهجومية والباكرة للداء السكري في محاولة لمنع حدوث هذه الاختلاطات.

رغم ان اختبار تحمل السكر الفموي OGTT يبقى الاختبار القياسي للأغراض التشخيصية، إلا أن قياس FPG (الذي يعتبر أسهل وأرخص ومساوي في الدقة وأسرع في الإجراء وأكثر قابلية للتكرار وملائماً) هو الذي يستخدم في التشخيص الروتيني. ويعتبر قياس الخضاب الغلوكوزي HbA 1C وسيلة مفيدة في مراقبة سكر الدم ووضع القرارات العلاجية، لكنه غير مستطب للأغراض التشخيصية. وما يزال OGTTيستخدم في تشخيص الداء السكري الحملي (الجدول 68-3).

في الولايات المتحدة، يقدر أن 16مليون شخص على الأقل يكون مستوى غلوكوز الدم لديهم أعلى من المعدل الطبيعي، لكنه يبقى أقل من المعدل المشخص للداء السكري. وهي حالة تسمى ما قبل الداء السكري prediabetes. يتمتع هؤلاء الأشخاص عادة بمستوى طبيعي لسكر الدم لكنه يظهرون استجابة غير طبيعية بسكر الدم عندما يتم تحريضهم أثناء OGTT. وحسب نوع الاختبار التشخيصي، يشار إلى هذه الزمرة أو المرحلة الاستقلابية بأن لديهم ضعف سكر الدم الصيامي (IFG) أو ضعف تحمل سكر (IGT) (الجدول 68-2). يتميز هؤلاء الأشخاص بزيادة نسبة خطورة حدوث T2DM ( 7٪ سنوياً) واختلاطاته، خاصة القلبية الوعائية (تزداد نسبة الخطورة 50٪)، ويحتاجون إلى تمييز من آجل إخضاعهم للاستشارة والمعالجة بشكل باكر.

## برامج مسح الداء السكري

تشتمل برامج مسح الداء السكري على قياس علامات الأضداد الذاتية (أضداد موجهة ضد خلايا الجزيرة والأنسولين والغلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز والتيروزين فوسفاتاز). هنالك عدة أسباب تقف ضد المسح الروتيني لكل من الأطفال الأصحاء في التعداد السكاني العام وأولئك ذوي نسبة الخطورة العالية للإصابة بالـ T1DM (أشقاء مرضى T1DM)، وتتضمن هذه الأسباب نقص القيم المتقاطعة المحددة للعلامات المناعية، نقص الإجماع على المعالجة الفعالة للمرضى ذوي النتائج الإيجابية للاختبار، وانخفاض الفعالية الاقتصادية.

تعتبر برامج مسح أنماط معينة من السكان عالية الخطورة للT2DM (الجدول 68-1) أكثر فعالية اقتصادية. إن أكثر من ثلث السكان المصابين بالـ T2DM لا يتم تشخيصهم. وبسبب البدء الغادر الخفي للT2DM، هنالك نسبة عالية من المرضى تتطور لديهم الاختلاطات في الوقت الذي يتم وضع التشخيص السريري فيه (راجع الاختلاطات فيما بعد). إن التشخيص والمعالجة بشكل باكر في هذا المرض تؤدي إلى إنقاص تأثيره، واختلاطاته (بشكل خاص آفات الأوعية الكبيرة والصغيرة)، والإمراضيات المرافقة (مثل اعتلال شحوم الدم وارتفاع الضغط الشرياني والبدانة.

يشير تعبير الداء السكري الحملي gestational (GDM) إلى وجود عدم تحمل السكر خلال الحمل وعادة ما يعود إلى طبيعته بعد الولادة. وهو يحدث عادة في 2-5٪ من جميع حالات الحمل. لكنه قد يتضاعف إلى 14٪ في زمر معينة من السكان (الجدول 68-1، التعداد 2-C)، ويكون مسئولاً عن 90٪ من الداء السكري أثناء الحمل. وفي حال عدم تشخيص هذه الحالة أو تركها بدون علاج، يمكن أن يكون لها نتائج شديدة وجدية على كل من الأم والجنين. يجرى المسح بحثاً عن GDM بشكل روتيني بين الأسابيع 24-28 من الحمل لدى النسوة بعمر أكبر من 25 سنة، وأولئك النسوة ذات العمر الأصغر مع واحد أو أكثر من المعايير المذكورة في الجدول 68-1 (الزمرة 2-a وb و c و d وg). بالنسبة للنسوة عاليات الخطورة (البدانة، قصة سابقة للGDM، بيلة غليكوزية، أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالداء السكري) يجب إجراء المسح لديهن في الزيارة الأولى لطبيب النسائية وقبيل الولادة. إن إيجابية اختبار المسح (مستوى غلوكوز البلاسما > 140مغ/دل [7.8ممول/ل] بعد ساعة من إعطاء 50غرام من الغلوكوز لمريضة غير صائمة) يستدعي الحاجة لإجراء اختبار تشخيصي OGTT بعد ثلاث ساعات من إعطاء 100غرام للمريضة أثناء الصيام. إن مساواة أو تجاوز اثنان أو أكثر من المستويات البلاسمية للغلوكوز في الجدول 68-3 يعتبر مشخصاً لـ GDM. يجب إعادة تصنيف النسوة المصابات بالـ GDM بعد 6 أسابيع أو أكثر من الولادة (الجدول 68-2). إن حوالي 25٪ من النسوة النحيفات وحوالي 50٪ من النسوة البدينات سوف يتطور لديهن داء سكري (النمط الأول أو الثاني) أو IFG أو IGT خلال فترة 20سنة. ويفيد الحمل كاختبار تنبؤي وليس كعامل خطورة في التطور المستقبلي للداء السكري.

الجدول 68-1: معايير المسح للداء السكري لدى البالغين غير العرضيين عاليي الخطورة

1. يجب اختبار الداء السكري لدى جميع الأشخاص الذين تجاوزوا الخامسة والأربعين من العمر. وعندما يكون طبيعياً، يجب إعادته كل ثلاث سنوات.
2. يجب إجراء الاختبار لدى عمر أبكر أو إجراؤه بشكل أكثر تكراراً لدى الأشخاص الذين:
   - a. يتميزون بزيادة الوزن (BMI < 25)، أو يملكون بدانة مركزية مع BMI طبيعي ( 18.5-24.9)
   - b. نمط حياة هادئ ساكن معتاد.
   - c. لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالسكري (أهل، أخوة).
   - d. أعضاء ضمن مجموعات عرقية عالية الخطورة (الأفارقة الأمريكيين، الأمريكيين الأسبان، الأمريكيين الأصليين، الأمريكيين من أصل أسيوي، سكان جزر الباسيفيك).
   - e. لدى النساء اللواتي ولدن طفلاً يزن أكثر من 4 كغ، أو لديهم وفاة غير مفسرة أثناء قبيل الولادة، أو اللواتي شخص لديهن الداء السكري الحملي).
   - F. مرضى ارتفاع الضغط الشرياني (< 140-90 مملز).
   - g. لديهم مستوى كولسترول HDL في الدم أكبر أو يساوي 35 ملغ/دل (0.9 ممول/ل) و/أو مستوى للشحوم الثلاثية أكبر أو يساوي 250 ملغ/دل (2.82 ممول/ل).
   - h. في اختبار سابق كان هنالك ضعف تحمل للسكر أو شذوذ في سكر الدم الصيامي.
   - i. لديهم حالات سريرية أخرى ترتبط بالمقاومة للأنسولين (مثل PCOC أو داء الشواك الأسود acanthosis nigricans).
   - l. لديهم قصة آفة وعائية

يتم التعبير عن BMI بوحدة كغ/م2

BMI = مشعر كتلة الجسم

HDL = الليبوبروتين عالي الكثافة

الجدول 68-3: معايير المسح والتشخيص للداء السكري الحملي

| اختبار التشخيص ب100غ | اختبار التشخيص ب75غ | اختبار المسح ب 50غ | غلوكوز البلاسما |
|---|---|---|---|
| 95 (5.3) | 95 | . | الصيامي |
| 180 (10.0) | 180 | 140 | بعد ساعة |
| 155 (8.6) | 155 | . | بعد ساعتين |
| 140 (7.8) | | . | بعد ثلاث ساعات |

الأرقام تشير إلى مستوى الغلوكوز في البلاسما الوريدية بوحدة ملغ/دل.
الأرقام بين قوسين بوحدة ممول/ل.

الجدول 68-2: معايير تشخيص الداء السكري

| الداء السكري | ضعف تحمل السكر(4) | شذوذ سكر الدم الصيامي(4) | الطبيعي | غلوكوز البلاسما |
|---|---|---|---|---|
| < 126 (7.0) | _ | < 110 و> 126 | < 110 ( 6.1) | الصيامي (1) |
| < 200 (11.1) | < 140 و> 200 | _ | < 140 (7.8) | بعد الوجبة بساعتين (2) |
| < 200 مع أعراض | _ | _ | _ | عشوائي (3) |

(1) الصيام هو إيقاف الوارد الفموي من الطعام الصلب والسائل لثمانية ساعات على الأقل

(2) إن المستوى القياسي لاختبار تحمل السكر الفموي (كما وصفته منظمة الصحة العالمية) يحتاج إعطاء 75 غرام من الغلوكوز غير المحلول

(3) العشوائي يشير إلى القياس في أي وقت من النهار، غير متعلق بالوجبات.

(4) الحالات قبل السكري = IFGو/أو IGT.

الأرقام تشير إلى مستوى الغلوكوز في البلاسما الوريدية بوحدة ملغ/دل، الأرقام بين قوسين بوحدة ممول/ل

## التصنيف:

لقد أدى تحسن فهم أصول وإمراضية الداء السكري إلى تحويل تصنيف الداء السكري (الجدول 68-4) من تصنيف يقوم بشكل رئيسي على اعتبارات علاجية مثل المعتمد على الأنسولين (يسمى IDDM) وغير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) إلى تصنيف يقوم على السببية. إن أي مريض مصاب بالداء السكري يمكن أن يحتاج إلى المعالجة بالأنسولين في مرحلة من مراحل الداء، بغض النظر عن التصنيف.

**الجدول 68-4: التصنيف السببي للداء السكري**

- **النمط 1 للداء السكري:**
  - متواسط مناعياً.
  - مجهول السبب
  - LADA.
- **النمط 2 للداء السكري.**
- **أنماط نوعية أخرى**
  - شذوذات مورثية في وظيفة الخلية بيتا
  - شذوذات مورثية في وظيفة الأنسولين
  - آفات تصيب المعثكلة خارجية الإفراز
  - اعتلالات الغدد الصم
  - المحدث دوائياً أو كيميائياً.
  - الإنتاني
  - أشكال نادرة للداء السكري المتواسط مناعياً
  - متلازمات مورثية أخرى تترافق أحياناً مع السكري
- **الداء السكري الحملي**

LADA= السكري المناعي الذاتي المتأخر لدى البالغين

## الداء السكري النمط 1 و2:

إن العملية الإمراضية المستبطنة لدى معظم مرضى الداء السكري T1DM (5-10 ٪ من الناس المصابين بالسكري) هي التدمير المناعي الذاتي لخلايا الجزر بيتا في المعثكلة مع فقدان تام لإفراز الأنسولين. ويملك المرض ترافقاً قوياً مع مستضد الكريات البيض النسيجي (HLA) ولديه العديد من علامات الأضداد للتدمير المناعي (الجدول 68-5). وتبقى الإمراضية مجهولة لدى القليل من مرضى T1DM. ولا يشتمل هذا الصنف على أولئك المرضى الذين يحدث لديهم تدمير أو فقدان لخلايا بيتا تالي لأسباب غير مناعية ذاتية يمكن كشفها. ينجم T2DM (90-95٪ من الناس المصابين بالسكري) عن تشاركات مختلفة لمقاومة الأنسولين وشذوذات إفراز الأنسولين (قصور الخلية بيتا). مع كون أحد الشذوذين مسيطر لدى مريض محدد.

لا يعتبر التمييز بين T1DM وT2DM عملية سهلة دوماً. يتم تشخيص T2DM لدى الأطفال بعمر 6سنوات وقد يكون مسئولاً عن ما يقارب 25-33٪ من جميع الحالات الجديدة المشخصة من الداء السكري لدى المراهقين بعمر بين 9-19سنة. وغالباً ما يكون مترافقاً

**الجدول 68-5: مقارنة عامة بين النمطين الأكثر شيوعاً للداء السكري**

| | النمط /1/ | النمط /2/ |
|---|---|---|
| التسمية السابقة | الداء السكري المعتمد على الأنسولين (IDDM)، النمط I، الداء السكري الشبابي | الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM)، النمط II، الداء السكري الكهلي |
| عمر البدء | عادة أقل من 30 سنة، خاصة مرحلة الطفولة والمراهقة، لكن يمكن بأي عمر | عادة أكبر من عمر 40سنة، لكنها يتزايد عند صغار السن. |
| التأهب الوراثي | متوسط، يحتاج عوامل بيئية للتعبير عن نفسه، انسجام 35-50٪ لدى التوائم أحادية اللواقح، هنالك عدة مورثات مرشحة | قوي، انسجام 60-90٪ عند التوائم أحادية اللواقح، هنالك عدة مورثات مرشحة، بعض المورثات تم تمييزها في السكري ذو البدء الناضج عند الصغار |
| مستضدات التوافق النسيجي البشري المرافقة | ارتباط مع DQA وDQB، يتأثر بDRB (3و4)، (DR2حامية) | غير معروفة |
| مرافقات أخرى | مناعي ذاتي (داء غريف، التهاب الدرق لهاشيموتو، البهاق، داء أديسون، فقر الدم الخبيث) | زمرة غير متجانسة، تخضع لتصنيف فرعي يعتمد على تمييز عمليات إمراضية نوعية وشذوذات مورثية |
| عوامل التأهب والخطورة | غير معروفة بشكل كبير: جرثومية، كيمائية، غذائية، الخ | العمر، البدانة (مركزية)، نمط الحياة الهادئ، داء سكري حملي سابق (الجدول68-1) |
| الموجودات أثناء التشخيص | 85-90٪ من المرضى لديهم واحد أو أكثر (عادة) من الأضداد الذاتية لـ ICA512، IA-2، IA-2 بيتا، IAA،GAD65 | الاختلاطات المحتملة (صغيرة وكبيرة الأوعية) الناجمة عن فرط سكر الدم المميز في الفترة غير العرضية السابقة. |
| مستويات الأنسولين الداخلي | منخفضة أو غائبة | عادة موجود (عوز نسبي)، فرط أنسولين باكر |
| المقاومة للأنسولين | فقط مع فرط سكر الدم | موجودة غالباً |
| الصيام طويل الأمد | فرط سكر الدم، حماض كيتوني | سوي سكر الدم |
| الشدة، سحب الأنسولين | الحماض الكيتوني | فرط سكر الدم غير الكيتوني، أحياناً حماض كيتوني |

GAD= غلوتاميك اسيد ديكاربوكسيلاز، IA-2 و IA-2بيتا = تيروزين فوسفاتاز، IAA= أضداد ذاتية للأنسولين، ICA=ضد لخلايا الجزيرة، ICA512= ضد ذاتي لخلايا الجزيرة 512 (جزء من IA-2)

مع زيادة في الوزن وتناقص موازي في الفعالية الجسدية. هؤلاء المراهقين يمكن أيضاً أن يتظاهروا بالـ DKA قبل أن يصلوا على السيطرة على المرض بالحمية وخافضات السكر الفموية. قد يحدث T1DM أيضاً لدى كبار السن. وقد تم وصف هذه الحالة بالداء السكري المناعي المتأخر عند المراهقين (يعرف أيضاً باسم السكري المناعي الذاتي ذو البدء المتأخر أو النمط 1 ½ ). وقد يكون مسئولاً عن العديد من المرضى المحتاجين للأنسولين الذين كانوا يصنفون سابقاً (وبشكل خاطئ) ضمن T2DM. ويطلق على مرضى النمط 1 الذين يصابون فيما بعد بالبدانة ومقاومة الأنسولين اسم مرضى الداء السكري المضاعف المضاعف أو الداء السكري الهجين hybrid.

إن فرط سكر الدم (العلامة المميزة للداء السكري) يختلف في درجته مع الوقت، مما يعكس شدة ومرحلة العملية الإمراضية المستبطنة (التي قد تتطور أو تتراجع أو تبقى ثابتة) وفعالية المعالجة. لكنها لا تشير إلى تغيير في طبيعة العملية.

## أنماط نوعية أخرى للداء السكري

تعتبر هذه الزمر مجتمعة مسئولة عن حوالي 1-2٪ من مرضى الداء السكري. يتم توارث الداء السكري ذو البدء الناضج لدى الشباب (النمط 1إلى 5) عبر صفة جسمية قاهرة، ويظهر فرط سكر الدم عادة قبل عمر الـ 25 سنة.

ضمن الزمرة الصغيرة من الحالات الوراثية المقاومة للأنسولين، يكون ضعف عمل الأنسولين ناجماً عن ضعف في جزيء مستقبل الأنسولين (النمط A من المقاومة للأنسولين، leperchaunism أو متلازمة روبسون ـ مندلهول) أو شذوذات في طرق نقل وترجمة الإشارة بعد المستقبل (الداء السكري ضامر الشحوم lipoatrophic).

يؤدي تخريب المعثكلة إلى تناقص إفراز الأنسولين، مما يؤدي إلى تطور الداء السكري.

هنالك العديد من الهرمونات المعاكسة المنظمة للأنسولين (الغلوكاكون، الكاتيكول أمينات، الكورتيزول، هرمون النمو) التي تعاكس عمل الأنسولين وتزيد مقاومة الأنسولين. هذه الهرمونات تؤدي إلى حدوث الداء السكري عندما تنتج بشكل زائد. إن فرط إنتاج الألدوسترون من قبل ورم يمكن (عبر تحريض نقص بوتاسيوم الدم وزيادة إنتاج السوماتوستاتين) أن يضعف إفراز الأنسولين ويؤدي إلى حدوث الداء السكري. ويزول فرط سكر الدم في هذه الحالات فور الاستئصال الناجح للورم المسئول.

إن آلية الداء السكري المحدث بتأثير الأدوية أو المواد الكيميائية تعتمد على العوامل المسببة، وتشمل: تدمير خلايا بيتا (بتأثير مبيد القوارض vacor، البنتاميدين الوريدي، ألفا ـ انترفيرون مع الأضداد الذاتية)، شذوذ عمل الأنسولين (حمض النيكوتينيك، الستيروئيدات القشرية السكرية)، المقاومة المحيطية للأنسولين وضعف تحول طليعة الأنسولين إلى أنسولين (مثبطات البروتياز). وفي بعض أشكال الداء السكري المتواسط مناعياً، يمكن لأضداد مستقبلات الأنسولين أن تسبب مقاومة للأنسولين.

## المتلازمة الاستقلابية

تسمى أيضاً متلازمة مقاومة الأنسولين، متلازمة reaven، المتلازمة X. هذه الحالة لا تشكل صنفاً فرعياً للداء السكري، رغم أنها توجد بشكل شائع لدى مرضى الداء السكري وتصيب على الأقل 50مليون شخص في الولايات المتحدة (1 من كل 3-4 بالغين). وهي مجموعة من الموجودات السريرية والشذوذات المخبرية التي تتضمن البدانة (مركزية، بطنية، حشوية)، زيادة فعالية الجهاز العصبي الودي، ارتفاع الضغط، عدم تحمل السكر، مقاومة الأنسولين (العامل المسبب الشائع)، T2DM، اضطراب شحوم الدم (فرط الشحوم الثلاثية في الدم، زيادة الليبوبروتين منخفض الكثافة الصغير الكثيف LDL3، و/أو تناقص الليبوبروتين مرتفع الكثافة HDL). زيادة شحوم الدم بعد الطعام، اضطراب انحلال الليفين (زيادة مثبط مفعلات البلاسمينوجين 1 [PAI-1]، ومفعل البلاسمينوجين من النمط النسيجي، وعوامل التخثر VII وXII والفيبرينوجين، مع تناقص مستويات العوامل المضادة للتخثر C وS وأنتي ترومبين III). فرط البولة في الدم، قصور النسيج البطاني. تترافق هذه المتلازمة مع زيادة واضحة في خطورة حدوث الداء الوعائي التصلبي العصيدي، خاصة عندما تشارك مع الداء السكري.

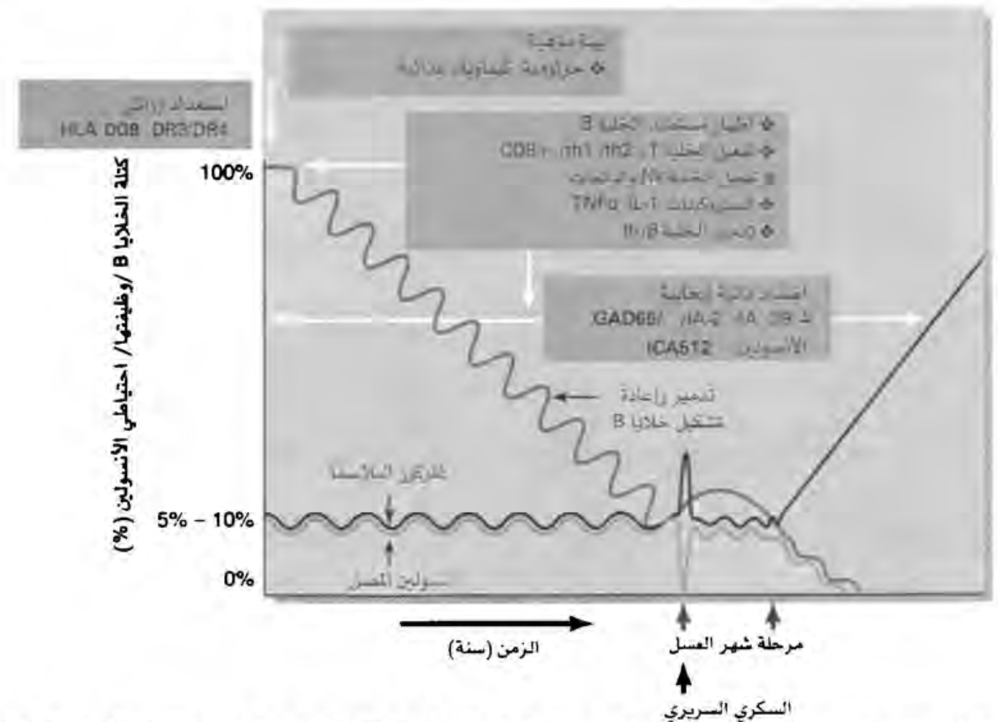
# الآلية الإمراضية:

## الداء السكري النمط 1

بشكل عام، يعتبر الـ T1DM مرضاً مناعياً ذاتياً تقوم فيه بعض العوامل البيئية (جرثومية، كيميائية، غذائية) بتحريض بدء تفاعل مناعي ذاتي لدى أشخاص معرضين مناعياً. توجد HLA-DR3 و/أو DR4 في 90-95٪ من مرضى T1DM مقارنة مع 45-50٪ من التعداد العام. إن تخريب خلايا بيتا في جزر لانغرهانس المعثكلية هي عملية متواسطة خلوياً ومسيطرة، وتترافق مع العديد من الأضداد الذاتية التي توجه نحو مكونات خلايا الجزر (الجدول 68-5). تقوم هذه الأضداد (التي قد يكون بعضها تالياً لتحرر مستضدات تالية لموت الخلية بيتا) بدور نقاط علام للتخريب المناعي. يظهر الشكل 68-1 كيف أن العملية المناعية الذاتية يمكن تكون موجودة لعدة سنوات، مع تنافس تدمير وإعادة تشكيل خلايا بيتا، قبل أن يصبح المرض واضح سريرياً. وفي هذا الوقت، تصبح الكتلة الحرجة من خلايا بيتا المتبقية (تقريباً 10٪) غير قادرة على الحفاظ على مستوى معاوض من إفراز الأنسولين كافي للحفاظ على قيم طبيعية للغلوكوز في الدم. بعد التشخيص وبدء المعالجة بالأنسولين، يكتسب المرضى عادة درجة من التعافي لوظيفة خلايا بيتا، إلى الحد الذي يمكن معه خفض المتطلبات الخارجية من الأنسولين على مستويات منخفضة جداً (فترة شهر العسل honeymoon). وتستمر هذه عادة لعدة شهور، وقد تستمر لفترة سنة. يجب أن يستمر المرضى بتلقي الأنسولين خلال هذه الفترة، حتى لو بجرعات قليلة. إن إفراز الأنسولين من خلايا بيتا يفشل فجأة بشكل كامل، وفي هذه اللحظة يصبح المرضى معتمدين على الأنسولين، مع تطور DKA لدى غياب المعالجة المعيضة بالأنسولين.

## الداء السكري النمط 2

هنالك تأهب وراثي هام لكنه قليل التمييز في تطور T2DM، ويختلط مع الطبيعة غير المتجانسة للداء وتأثير العوامل المكتسبة. هنالك أربع عناصر رئيسية تميز الآلية الإمراضية وهي: المقاومة للأنسولين، سوء وظيفة خلايا بيتا، إنتاج الغلوكوز الكبدي بشكل غير منتظم (HGP)، واضطراب امتصاص الغلوكوز معوياً. تنجم المقاومة للأنسولين عن ضعف الإشارات داخل الخلوية التالية لارتباط الأنسولين مع مستقبله. يؤدي ذلك إلى تناقص فعالية نقل الغلوكوز ضمن الخلية. في المرحلة



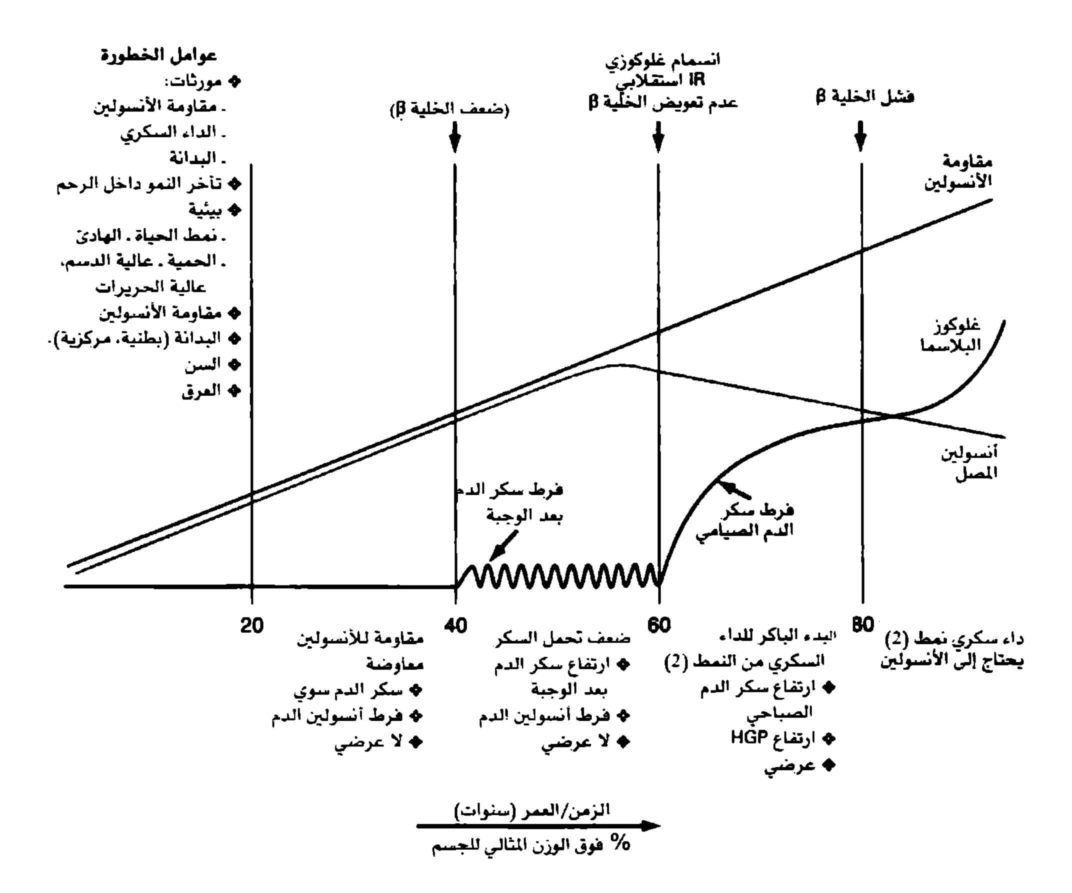

**الشكل 68–1** : السير الطبيعي للداء السكري النمط1. تحدث فترة شهر العسل مع التحسن المؤقت في وظيفة خلايا بيتا مـع بـدء المعالجة بالأنسولين عند وضـع التشخيص السريري. ICA512 = الضد الذاتي لخلايا الجزيرة 512 (جزء من IA-2). ، IA-2 و IA-2بيتا = تيروزين فوسفاتاز. GAD =غلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز. HLA = مستضد الكريات البيض البشري. ICA=ضد لخلايا الجزيرة. IL-1 =الانترلوكين 1. NK= الخلايا القاتلة بطبيعتها. Th1 = جزء من الخلايا T المساعدة إيجابية CD4 المسئولة عن المناعة المتواسطة خلوياً. Th2 = جزء من الخلايا T المساعدة إيجابية CD4 المسئولة عن المناعة المتواسطة خلطياً. TNFα = العامل المنخر للورم ألفا.

قبل الطعام. تقوم خلايا بيتا المعثكلية بالتعويض عن المقاومة للأنسولين المحيطية (العضلات الملس، النسيج الشحمي، الكبد) المتوقعة مورثياً وذلك عن طريق إنتاج المزيد من الأنسولين (فرط أنسولين الدم) من أجل الحفاظ على حالة السواء في غلوكوز الدم. بعض المرضى يتم تمييزهم في هذه المرحلة رغم بقائهم غير عرضيين سريرياً.

مع مرور الوقت، تفقد الخلايا بيتا تدريجياً قدرتها على المعاوضة بسبب تزايد الزيادة في مقاومة الأنسولين (مرحلة IFG/IGT)، ويتظاهر فرط سكر الدم واضحاً سريرياً بالداء السكري (الشكل 68–2). يستمر إفراز الأنسولين، مع أنه يبقى خارج مجال فرط أنسولين الدم، ويؤدي ذلك إلى عوز نسبي للأنسولين. كلاسيكياً، يوجد فقدان باكر للمرحلة الأولى من إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز (يصل القمة خلال 10 دقائق)، مع غياب تدريجي للطور الثاني (يبدأ بعد 30 دقيقة من التحريض بالغلوكوز ويصل القمة خلال 60 دقيقة). تتضمن المميزات الأخرى لسوء وظيفة خلايا بيتا أيضاً الإفراز النبضي غير النمطي للأنسولين، ضعف سيطرة الغلوكوز على المثيرات غير الغلوكوزية لإفراز الأنسولين (الإفرازات الداخلية: عديد الببتيد الموجه للأنسولين المعتمد على الغلوكوز، والببتيد شبيه الغلوكاكون 1)، زيادة نسبة طليعة الأنسولين إلى الأنسولين (بسبب ضعف فعالية البروتياز)، تراكم عديد الببتيد النشواني في الجزر، زيادة إفراز الغلوكاكون من الخلايا ألفا في الجزر، والانسمام الغلوكوزي glucotoxicity. يشير الانسمام الغلوكوزي إلى تأثير فرط سكر الدم المزمن المؤدي إلى تناقص إفراز الأنسولين (عن طريق ضعف حساسية الخلايا بيتا) وفعالية الأنسولين (عن طريق زيادة مقاومة الأنسولين وفعالية التيروزين كيناز الخاصة بمستقبل الأنسولين). يعتبر الانسمام الغلوكوزي وظيفة لمدة وسعة فرط سكر الدم ويساهم في التطور السيئ لفرط سكر الدم. إن ارتفاع مستويات الحموض الدسمة الحرة FFA (نتيجة لانحلال النسيج الشحمي بشكل غير مسيطر عليه بسبب الغياب النسبي للأنسولين) يؤدي إلى إحداث تأثير سمي على الخلايا بيتا (الانسمام الشحمي lipotoxicity)، ويساهم مع تحول البروتين إلى غلوكوز داخل الخلايا في زيادة فشل هذه الخلايا. تؤدي FFA إلى تفاقم فرط سكر الدم عبر زيادة الأكسدة في العضلات الهيكلية والكبد، حيث تؤدي إلى تناقص استهلاك الغلوكوز وزيادة تركيب الغليكوجين، بالترتيب. وفي البدانة، تؤدي الحموض الدسمة الحرة المتزايدة المتحررة من شحوم الأحشاء إلى زيادة تركيب الشحوم الثلاثية في الكبد وقد تصيب الطريق الأولي للاستقلاب الكبدي للأنسولين، مما يؤدي إلى المساهمة في فرط أنسولين الدم.

قبل ظهور فرط سكر الدم الصيامي (ارتفاع FBG)، في المراحل الأخيرة من فرط أنسولين الدم المعاوض، قد يكون من الممكن إظهار اضطراب استقلاب الغلوكوز بعد الطعام PPG (IGT) الذي يكون غير ظاهر سريرياً. ويمكن للتداخل العلاجي في هذه النقطة أن يمنع أو يؤخر بدء T2DM. إن المساهمات النسبية لمقاومة الأنسولين وضعف إفراز الأنسولين في الآلية الإمراضية لدى أشخاص معينين تختلف، مع كون المقاومة للأنسولين تلعب دوراً مسيطراً لدى معظم المرضى البدينين (حوالي 80–90٪ من الحالات في الولايات المتحدة) في حين أن فشل إفراز الأنسولين يكون هو المسيطر لدى المرضى ذوي الوزن الطبيعي.

ينجم فرط HGP (أعلى من الطبيعي بـ25–50٪) عن التثبيط غير الكافي لتركيب الغلوكوز الكبدي، نتيجة للمقاومة الكبدية للأنسولين.




**الشكل 68-2**: السير الطبيعي للداء السكري النمط 2. إن أعداد النسب المئوية التي تكون أكبر من وزن الجسم المثالي هي فقط تقريبية. كما أن نقاط العلام العمرية للأطوار المختلفة لعدم معاوضة خلايا بيتا نحو الداء السكري الواضح والحالة المحتاجة للأنسولين هي أيضاً قيم تقريبية. هنالك زمر معينة تعتبر أكثر حساسية للأنسولين وتحتاج إلى مقدار أكبر من فقدان الوظيفة لخلايا بيتا حتى تصبح مؤهبة للداء السكري مقارنة مع الأشخاص البدينين المقاومين للأنسولين. الذين يحدث لديهم الداء السكري بعد انخفاض قليل في وظيفة الخلايا بيتا. إن استخدام الأنسولين لدى مرضى النمط 2 من الداء السكري يختلف بشكل كبير ولا يعتمد على العمر. تتزايد المقاومة للأنسولين بشكل متناسب مع النسيج الشحمي، والذي يعكسه هنا الوزن. HGP = إنتاج الغلوكوز الكبدي. IR = مقاومة الأنسولين.

والتي تتسارع بضعف إفراز الأنسولين من الخلايا بيتا القاصرة. يزداد HGP بعد الطعام بشكل واضح، مع زيادة متغيرة في المعدل الأساسي. وضمن الكبد المصاب بالسكري يتناقص تركيب الغليكوجين ويزداد تركيب الدسم أيضاً.

إن فرط سكر الدم (مع أو بدون إصابة عصبية ذاتية) يؤدي إلى اضطراب حركية المعدة gastric dysmotility (عرضي أو لا عرضي) وتبدلات في معدل وتوقيت امتصاص الغلوكوز (عادة بالزيادة)، مما يؤدي إلى تفاقم فرط سكر الدم، وبالتالي تبدأ لدينا حلقة معيبة.

يعتبر قصور الجهاز البطاني endothelial dysfunction طليعة لاعتلال وعائي شديد يشاهد لدى مرضى الداء السكري. يكون هنالك، بالإضافة إلى المقاومة للأنسولين وفرط أنسولين الدم، ضعف في إنتاج أوكسيد النتريك وعائياً وتوسع وعائي محدث بالأنسولين، مع تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية. وقد تم تمييز العديد من العلامات على الالتهاب الحاد (بما فيها الانترلوكين-6 والبروتين الارتكاسي C [CRP]) لدى مرضى IGT والداء السكري حديث التشخيص والتصلب العصيدي.

يعتقد أن الإيملين amylin (وهو هرمون ببتيدي يفرز بالتآزر مع الأنسولين من خلايا بيتا المعثكلية) يؤثر على السيطرة بعد الطعام على سكر الدم عبر إبطاء معدل تفريغ المعدة وبالتالي امتصاص السكريات، وعبر تثبيط إفراز الغلوكاكون. وفي حالات تخرب خلايا بيتا (T1DM) أو ضمورها أو استنزافها (T2DM)، يتناقص إفراز كل من الأنسولين والإيملين.

## التدبير

### أهداف التدبير

يمكن تقسيم أهداف التدبير إلى ثلاث مراحل: (1) قصيرة الأمد، تتضمن المعالجة الفورية للأعراض النسبية مثل العطاش وتعدد البيلات والانتانات الحادة. (2) متوسطة، تهدف إلى إعادة المريض إلى الحالة الفيزيولوجية والحياة الاجتماعية الطبيعية قدر الإمكان. (3) طويلة الأمد، تهدف إلى منع تطور أو تأخير تطور اختلاطات السكري. يظهر الناس المصابين بهذا المرض المزمن العديد من المشاعر، وتتضمن مشاعر الإنكار والغضب والشعور بالذنب والاكتئاب، ويحتاج الكثير منهم إلى دعم علاجي نفسي.

تشمل الأحجار الأساسية في الخطة الشاملة لتدبير الداء السكري كلاً من تثقيف المريض والتغذية الصحية والسيطرة على الوزن والفعالية الجهدية والمراقبة الذاتية لسكر الدم (SMBG) وإعطاء خافضات سكر الدم عند الضرورة. يهدف تثقيف المريض إلى إعادة

الجدول 68-6: أهداف سكر الدم من أجل السيطرة على سكر الدم لدى مرضى السكري[1]

| مشعر كيماوي حيوي | الطبيعي | الهدف | التأثير المقترح |
| --- | --- | --- | --- |
| غلوكوز الدم الصيامي قبل الطعام (ملغ/دل)* | 100 > | 110> | < 80 أو >140 |
| غلوكوز الدم بعد الطعام (ملغ/دل)* | 140> | 140> | 180 < |
| غلوكوز الدم أثناء النوم (ملغ/دل)* | 110> | 140-100 | 100> أو < 160 |
| HbA1C (%) | 6> | 6.5> | 8< |

(1) هذه القيم معممة لكامل التعداد السكاني للبالغين المصابين بالداء السكري (دون النساء الحوامل).

الخضاب الغلوكوزي HbA1C هو مشعر للمعدل غير السكري بين 4.0-6.0 % (الوسطي 5.0%، التغير القياسي 0.5%)

* قياس غلوكوز الدم الشعري، غلوكوز الدم بعد الطعام = بعد 1.5-2 ساعة من تناول وجبة

تقوية المرضى عبر تزويدهم بالمعرفة الضرورية حول الداء السكري ومهارات التدبير الذاتي التي تساعدهم في اتخاذ قرارات ذات معنى حول صحتهم بشكل يومي. وتحتاج معالجة المريض لأن تكون شخصية (حسب كل مريض). تشمل نواحي طبية ونفسية وحياتية.

## مراقبة سكر الدم

تعتبر مراقبة مستويات غلوكوز الدم مكوناً حيوياً في خطة تدبير الداء السكري لأن فرط سكر الدم يعتبر مساهماً أساسياً في اختلاطات الداء السكري. إن SMBG مع قياسات سكر الدم من قبل جميع المرضى تسهل تعديلات المعالجة كما تؤدي أيضاً دوراً تثقيفياً للمريض. في الحالة المثالية، يجب إجراء SMBG بتكرار يشبه الممارسة السريرية، على الريق، قبيل الوجبة، بعد الوجبة بساعتين، (خاصة في GDM، أجر القياس بعد الوجبة بساعة)، في وقت النوم، وأحياناً عند الساعة 2.00- 3.00 صباحاً، ويجب تسجيل القيم جميعها. إن أجهزة المراقبة المستمرة للغلوكوز ( CGMS) (قياس مستويات الغلوكوز في السائل الخلالي بفواصل 5دقائق لمدة 72ساعة، أو الوريدي) تكشف تبدلات في مستويات الغلوكوز لا يمكن كشفها بال SMBG النظامي. ويؤدي ذلك إلى تسهيل تأمين التفاصيل الدقيقة في معالجات الداء السكري.

تشكل قيمة HbA1C (انحلال غلوكوز غير عكوس غير أنزيمي لجزيء الخضاب HbA1C يعتمد على مستويات غلوكوز الدم المكتنفة، إن معدل الحياة لكرية دموية حمراء، وبالتالي HbA1C الخاص بها، هو 120 يوم) مشعراً للسيطرة على الداء السكري عبر تأمين قياس لمعدل مستوى غلوكوز الدم خلال فترة 2-3شهور القادمة (الجدول 68-6). ويجب توخي الحذر في استخدام HbA1C على أنه المعيار الوحيد في السيطرة على الداء السكري. إن المرضى ذوي التموجات الواسعة في مستويات غلوكوز الدم يمكن أن يظهروا أحياناً معدلاً طبيعياً لمستوى غلوكوز الدم وبالتالي HbA1C. إن ارتفاع HbA1C بالرغم من FBG طبيعي (سيطرة جيدة) غالباً ما يكون نتيجة لارتفاع PPG (>200ملغ/دل لدى 75% من مرضى تكون قيم HbA1C لديهم أكبر أو تساوي 7%) [ PPG + FPG = HbA1C ] (راجع السيطرة المحكمة فيما بعد). إن تقارير حول SMBG غالباً ما تكون أكثر معلومات وفائدة في وضع القرارات العلاجية. قد يكون قياس مستوى الفركتوز أمين في المصل علامة مفيدة في التقييم قصير الأمد لتراكيز الغلوكوز المتكاملة (2-4أسابيع)، على سبيل المثال خلال الحمل.

## أمور قياسية في الرعاية

يتضمن التقييم المنتظم للمريض كلاً من الوزن وضغط الدم وسجلات SMBG وفحص القدمين عند كل زيارة للطبيب، مع تقييم HbA1C بشكل ربع سنوي. كما أن تحديد بيلة الألبومين المجهرية ومستويات كرياتينين المصل وإجراء فحص مفصل للشبكية يجب إجراؤهم كل سنة بفرض كونهم طبيعيين. وبعد التقييم البدئي لشحوم المصل، يتم تحديد تواتر إعادة التقييم حسب النتائج والمعالجة، ويجب أن تكون سنوية على الأقل. ويظهر في الجدول 68-6 قائمة بالأهداف المرجوة في مستوى غلوكوز الدم بغرض السيطرة على سكر الدم. في حين تتأثر الأهداف المرجوة في مستوى شحوم الدم بعوامل الخطورة القلبية الوعائية (راجع الفصل 9). وتبلغ القيم المثالية للكولسترول LDL أقل من 100ملغ/دل (2.6 ممول/ل) ، والكولسترول HDL أكثر من 45 ملغ/دل (1.15 ممول/ل) للرجال وأكثر من 55 ملغ/دل (1.4 ممول/ل) للنساء، والشحوم الثلاثية أقل من 150 ملغ/دل (1.7 ممول/ل). تكون مثبطات أنزيم ريدوكتاز هيدروكسي ميتيل غلوتاريك (statins) فعالة جداً في تدبير اضطراب شحوم الدم عند السكريين، ويمكن أن تنقص خطورة الآفات القلبية الوعائية بحوالي 30%. قد نحتاج إلى تطبيق fibrates أو niacin (يستخدم بحذر لدى T2DM) بغرض خفض مستوى الشحوم الثلاثية أو رفع مستوى HDL، بالترتيب (راجع الفصل 61). يجب نصح المرضى بحمل بعض الوثائق التي تختص بالحالة السكرية لديهم (سوار تنبيه طبي Medic Alert bracelet).

## المعالجة الطبية الغذائية

يجب تحديد المعالجة الطبية الغذائية بشكل فردي حسب نمط حياة كل مريض ونظام الجهد لديه وعادات الأكل والثقافة ومصادر المال. تتضمن الحاجات اليومية من الطاقة استهلاك وجبة غذائية متوازنة تحوي 15-20% بروتين، أقل من 30% دسم (<10% مشبعة، < 10% غير مشبعة عديدة، 10-15% غير مشبعة أحادية، <200-300ملغ كولسترول)، و50-60% سكريات (راجع الفصل 60). تؤدي الألياف المنحلة (>15 غرام/1000كيلوحريرة) في الغذاء إلى تأخير امتصاص السكريات ( كبح قمة PPG) وتحسين صورة الشحوم في المصل.

تعتمد التعديلات في الحمية على التقييم الغذائي وضغط الدم والوظيفة الكلوية وHbA1C، بالإضافة إلى أهداف معالجة السكري. يشير مشعر سكر الدم glycemic index إلى الزيادة في مستوى غلوكوز الدم بعد تناول طعام خاص، ويعبر عنه بنسبة مئوية للزيادة في سكر الدم بعد تناول مقدار موافق من الغلوكوز. ويتغير مشعر سكر الدم بالنسبة لطعام ما حسب طريقة تحضيره والأطعمة المتناولة حديثاً. يتم عد السكريات باستخدام جهاز بسيط من المقايضة، أو 'carbs' (أجزاء من 15 غرام سكريات)، أو عد السكريات بالغرام بشكل أكثر دقة. ويفيد ذلك في تعيير دقيق في وقت الطعام لجرعة الأنسولين. إن التدريب في برامج التدبير الذاتي للتغذية يعطي المرضى القوة لانتقاء

خيارات صحيحة من الأطعمة، ووضع خطة للوجبات والرياضة وحساب الجرعات المطلوبة من الأنسولين.

يسمح بالكحول باعتدال (أقل من كأسين للرجال وأقل من كأس للنساء في اليوم، ويعتبر الكأس من الكحول مساوياً لـ12 أونسة من البيرة، أو 5 أونسة من النبيذ، أو 1.5 أونسة من المسكرات)، ويجب أن يتم أخذه دوماً مع الطعام. لا يستقلب الكحول إلى غلوكوز ويثبط تركيب الغلوكوز، الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى نقص سكر الدم في وقت متأخر بعد 8 – 12ساعة من تناوله. لا يجب أن يستبدل الكحول بالطعام، لكن عندما تكون هنالك ضرورة لحساب الحريرات من الكحول كجزء من مخطط للوجبات، تشمل ضمن الحريرات الدسمة (كأس من الكحول يساوي اثنين من البدائل الدسمة).

## معالجة تدبير الوزن

تعتبر زيادة الوزن (مشعر كتلة الجسم BMI [ = الوزن كغ/مربع الطول م2] بين 25-29.9) والبدانة ( BMI>30) من عوامل الخطورة الرئيسية المؤهبة لـ T2DM والداء القلبي الوعائي. ويعتبر وزن الجسم السليم الصحي المنطقي القابل للتحقيق والمستمر تعبير أفضل وأكثر واقعية من الوزن المثالي أو المرغوب بتحقيقه. وتوجد علاقة قوية بين زيادة BMI ونسبة خطورة حدوث T2DM. وتؤدي خسارة للوزن بمعدل 5-10٪ لدى المرضى زائدي الوزن/البدينين إلى إنقاص نسبة خطورة الداء السكري وتؤدي إلى زيادة الحساسية للأنسولين مع تحسين السيطرة على سكر الدم، وكذلك زيادة إمكانية تخفيض أو إيقاف المعالجة الخافضة لسكر الدم. كما تؤدي هذه الدرجة من فقدان الوزن أيضاً إلى حدوث تحسن واضح في اضطراب شحوم الدم والضغط الدموي، بالإضافة إلى زيادة في طول العمر. إن التعديلات السلوكية ومعيضات الوجبة (بما فيها الحميات منخفضة الحريرة أو منخفضة الحريرة جداً) ضمن برامج مبنية لإنقاص الوزن والحفاظ عليه تملك فعالية مثبتة لدى المرضى غير القادرين على فقدان الوزن بأنفسهم أو بدعم أخصائي تغذية مؤهل.

يعتبر السيبوترامين Sibutramine (لسنة واحدة، ويمكن لفترة أطول بعد استشارة الطبيب) و Orlistat (استخدام طويل الأمد غير محدد) وPhentermine (محدد لثلاثة شهور فقط) وMazindol هي العوامل الدوائية الوحيدة فقط التي حصلت على موافقة جمعية الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) كمعالجة متممة تفيد في إنقاص الوزن، مع ضرورة وجود مراقبة طبية لصيقة.

## المعالجة بالرياضة

تعتبر الرياضة (مثل المعالجة الغذائية والمعالجة المنقصة للوزن) معالجة نوعية لمرضى الداء السكري. وتتضمن مزاياها (التي يكون العديد منها مستقل عن فقدان الوزن المرافق) التحسينات في حس الحياة، والضغط الدموي والوظيفة البطانية والحساسية للأنسولين ونمط الشحوم (تناقص مستمر في الليبو بروتين منخفض الكثافة جداً) والملائمة القلبية الوعائية، والسيطرة على سكر الدم مع تناقص HbA1C. ينصح عادة بإجراء فعالية جهدية منتظمة معتدلة لفترة تصل حتى 30دقيقة في اليوم. كما ينصح بالتقييم الطبي من أجل تحديد المستوى المطلوب للجهد المناسب والملائم، بالاعتماد على وجود ودرجة الاختلاطات الوعائية الصغرى و/أو الاختلاطات القلبية الوعائية. ويجب قياس مستوى غلوكوز الدم قبل بدء أية فعالية جهدية. ولا يجب اللجوء إلى الجهد لدى المرضى الذين يكون FPG لديهم أكبر من 250ملغ/دل (13.8 ممول/ل) مع كيتون، أو أكبر من 300ملغ /دل (16.6 ممول/ل) بدون كيتون. كما أنه إذا كان FPG أقل من 100ملغ/دل (5.5 ممول/ل) يمكن أن يؤدي الجهد إلى حدوث نقص في سكر الدم، ويجب إعطاء السكريات قبلاً. مع بدء برنامج رياضي، يجب إجراء SMBG كل 30 دقيقة في التمارين التي تستغرق أكثر من 30-45 دقيقة. وقد نحتاج إلى تعويض السكريات حسب نتائج مستوى الغلوكوز.

## السيطرة المحكمة

مع بعض الاستثناءات، يتم حالياً تقييم هدف الوصول إلى مستوى سوي لسكر الدم (أو السيطرة المحكمة، الجدول 6، عمود الهدف) لدى جميع مرضى الداء السكري بالعديد من الدراسات الكبيرة، وخاصة تجربة السيطرة على الداء السكري والاختلاطات Diabetes control and complications (DCCT)، والدراسة التنبؤية للداء السكري في المملكة المتحدة United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). في DCCT، لدى مرضى T1DM (عندما تتم مقارنتهم مع مرضى يتلقون العناية التقليدية) تؤدي المعالجة الشديدة لديهم إلى منع أو إبطاء بداية و/أو تطور الاختلاطات الوعائية الصغيرة للداء السكري: حيث يتناقص اعتلال الشبكية بنسبة 76٪، والاعتلال العصبي بنسبة 60٪، والبيلة البروتينية بنسبة 54٪. إن زيادة نسبة حدوث نقص سكر الدم الهام بحوالي ثلاثة أضعاف، والتي توثقها هذه الدراسة، يجب أن لا تبدل المحاولات للوصول إلى سكر الدم السوي. وتظهر الدراسة لدى مرضى T2DM (UKPDS) تناقصاً إجمالياً في الاختلاطات الوعائية الصغرى بنسبة 25٪ مقارنة مع المستوى الشاهد. وقد ترافقت محاولات السيطرة المحكمة على سكر الدم في العديد من الدراسات الأخرى مع انخفاضات هامة إحصائياً في نسبة الوفيات والإمراضية القلبية الوعائية.

هنالك ترافق مستمر بين نسبة خطورة الاختلاطات ومستوى سكر الدم، مع عدم وجود عتبة في مستوى سكر الدم لحدوث الاختلاطات فوق المعدل الطبيعي للغلوكوز. يترافق انخفاض كل درجة مئوية في HbA1C مع انخفاض بمستوى 40٪ في نسبة خطورة حدوث الاختلاطات لدى مرضى T1DM وبمستوى 35٪ لدى مرضى T2DM. ينصح بمعدل هدفي لقيمة HbA1C يبلغ أقل من 6.5٪. ويجب أن يكون الهدف هنا لدى الحوامل الوصول إلى مستوى 6٪. إن السيطرة المحكمة على الضغط الدموي تؤدي إلى تناقص واضح في نسبة حدوث الصدمة والقصور القلبي والاختلاطات الوعائية الصغيرة وفقدان الرؤية وحالات الوفاة المرتبطة بالسكري، وتؤدي إلى دعم المعالجة الهجومية لارتفاع الضغط الشرياني المعتدل أو حتى الخفيف لدى مرضى الداء السكري، وذلك في محاولة لإنقاص الضغط الدموي إلى أقل من 80/130 ملمز (أو 75/125 ملمز لدى مرضى القصور الكلوي والبيلة البروتينية التي تكون أكثر من 1غ/بول 24 ساعة). إن تناقص الاختلاطات الوعائية الصغيرة مع تحسين السيطرة على الضغط الدموي تكون مستقلة عن السيطرة على سكر الدم.

إن الوصول إلى سيطرة محكمة عبر تطبيق معالجة شديدة هجومية لجميع الشذوذات الاستقلابية والمشاكل المرافقة يحتاج إلى متابعة منتظمة لصيقة من قبل فريق شامل للعناية بالداء السكري. ولدى مرضى T1DM، يعتبر استخدام الحقن اليومية المستمرة للأنسولين أو استخدام مضخة تسريب الأنسولين المبرمجة (تسريب مستمر تحت الجلد للأنسولين CSII) ضرورياً للسيطرة على سكر الدم. أما لدى مرضى T2DM، فيمكن أن تكون الرياضة والمعالجة الطبية الغذائية وإنقاص الوزن والمشاركة مع خافضات السكر الفموية كافية، إلا أن الفشل في الوصول إلى المستويات المستهدفة للغلوكوز يتطلب

استخدام الأنسولين بالاشتراك مع خافضات السكر الفموية أو لوحده (تقريباً 58٪ من الحالات). ويجب البدء بذلك باكراً ما أمكن. إن حوالي 76٪ من جميع المرضى الذين يستخدمون الأنسولين هم من مرضى T2DM. كما يعتبر الأنسولين ضرورياً لدى النساء المصابات بالسكري الحملي اللواتي تفشل لديهن المعالجة بالحمية والرياضة في الوصول إلى مستوى مقبول من السيطرة على سكر الدم. وذلك لأن خافضات السكر الفموية تعتبر مضاد استطباب في الحمل. قد يكون استخدام الأنسولين ضرورياً بشكل مؤقت فقط لدى بعض المرضى خلال فترات الانتانات الشديدة أو الجراحة. تؤدي CSII إلى إنقاص تواتر وشدة نقص سكر الدم، خاصة الليلي وتؤدي إلى المزيد من الحرية في نمط الحياة (بما فيها غياب الأوقات المحددة لوجبات الطعام). ويعتبر استخدامه قابلاً للتطبيق بشكل كامل لدى مرضى T2DM.

يعتبر الوصول إلى مستويات طبيعية لـ FPG هدف السيطرة المحكمة. وتؤكد الدراسات الحالية على أن ارتفاع مستويات PCG تترافق مع زيادة الوفيات/الإمراضية القلبية الوعائية والوفيات لأي سبب في T2DM، وقد يكون لها قوة إنذارية أكبر من مستويات FPG. ويمكن أن يؤدي تصحيح مستويات FPG إلى إنقاص نسبة حدوث الداء القلبي الوعائي والوفيات لدى هؤلاء المرضى. هنالك العديد من الخطط العلاجية التي تستهدف PPG بشكل خاص وتتضمن مماثلات الأنسولين سريعة التأثير (Aspart ،Lispro)، وMeglitinides ومثبطات الغلوكوزيداز ألفا والحمية على الألياف. ويؤدي توافر CGMS (تحت الأدمة أو وريدياً) إلى تسهيل التصحيح المستمر لمستويات سكر الدم عبر جهاز تسريب أنسولين وحساس للغلوكوز مغلق العروة.

قد تكون السيطرة المحكمة غير ملائمة لدى الأطفال حديثي الولادة وتحت عمر الـ 13سنة (لا توجد دراسات طويلة الأمد). ولدى المرضى الذين يكون أمد الحياة المتوقع لديهم منخفضاً، والذين لديهم داء قلبي وعائي شديد (الذين يكون هبوط سكر الدم خطيراً لديهم). ومرضى المرحلة النهائية من الداء الوعائي الصغير، والمرضى ذوي الاختلاطات الصغرى للداء السكري والتي تحدث بعد 20- 25سنة من الإصابة. والمرضى الذين لديهم نقص سكر دم ناكس و/أو عدم انتباه لنقص سكر الدم.

## الداء السكري من النمط 1

إن الوقاية من T1DM (باستخدام تعديل مناعي) لدى مرضى الخطورة العالية أو المرضى المشخصين حديثاً ما تزال غير ممكنة حتى الآن.

يملك مرضى T1DM احتياجات مطلقة من الأنسولين ضرورية للحياة. وتستخدم هذه أيضاً لدى مرضى الداء السكري الناجم عن الاستنزاف الكلي أو قرب الكلي لخلايا بيتا (كما في التهاب المعثكلة المزمن). يتم صنع معظم مستحضرات الأنسولين بشكل أنزيمي أو بتقنية إعادة تركيب DNA (بما فيها مماثلات الأنسولين)، والغالبية منها تتوافر بتركيز 100 وحدة/مل (U-100). وحسب الخواص الدوائية الحركية، تتوافر أنماط من الأنسولين حديثة بشكل مستحضرات سريعة التأثير (مفرطة السرعة)، وقصيرة التأثير(نظامية) ومتوسطة التأثير وطويلة التأثير (الجدول 68-7). يتم البدء بالمعالجة بالأنسولين عادة لدى المرضى بشكل خارجي (خارج المشفى) ما لم يكن DKA هو العرض البدئي للمرض. ويوجد العديد من البرامج المختلفة للمعالجة بالأنسولين.

تتألف المعالجة المعيارية بالأنسولين من حقنة أو حقنتين يومياً من الأنسولين متوسط أو طويل أمد التأثير مع أو بدون أنسولين قصير أو سريع التأثير. تؤمن هذه المقاربة بساطة وأمان نسبي وسهولة في التطبيق. هنالك مستحضرات ممزوجة سابقاً من الأنسولين مثل 30/70 (70٪ NPH و30٪ regular) و25/75 (75٪ NPL [ليسبرو بروتامين طبيعي] و25٪ Aspart/ Lispro) و50/50 (50٪ NPH و50٪ regular) تعطى مرتين يومياً عادة وتؤمن سهولة في الاستخدام لكنها أقل قدرة على الوصول إلى سيطرة جيدة على سكر الدم. إن برنامج التجزيء أو المزج لـ NPH/regular أو NPL/Lispro (أو Aspart) مرتين يومياً (ثلثي الجرعة الكلية المحسوبة تعطى قبل الإفطار والثلث الثالث تعطى قبل العشاء. في كل مرة يتم إعطاء ثلثي NPH/NPL وثلث نظامي أو Lispro/Aspart) يتطلب تحديد أوقات منتظمة ومحددة لوجبات الطعام وحقن الأنسولين.

**الجدول 68-7: أنماط الأنسولين**

| الحد الأدنى لغلوكوز الدم (ساعة)[1] | أمد التأثير (ساعة)[1] | القمة (ساعة)[1] | البدء (ساعة)[1] | وقت الحقن قبل الوجبة (ساعة)[1] | الاسم المورثي | نمط الأنسولين |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-2 | 5 > | 2-0.5 | 0.5-0.2 | 0.2-0 | Lispro (2) | سريع التأثير |
| 3-1 | 5-3 | 3-0.6 | 0.3-0.2 | 0.2-0 | Aspart (3) | |
| 7-3 | 8-4 | 6-2 | 1-0.3 | (1)-0.5 | Regular | قصير التأثير |
| قبل الوجبة التالية | 16> | 12-4 | 2-1 | (1)-0.5 | Lente | |
| 13-6 | 26-16 | 15-6 | 3-1 | (1)-0.5 | NPH | متوسط التأثير |
| 28-10 | 36-24 | 30-8 | 6-4 | (1)-0.5 | Ultralente | طويل التأثير |
| قبل الوجبة التالية | 24< -10.8 | لا قمة | 4-1.1 | (5) | Glaringe (4) | |
| 12-3 | 24-16 | 12-1 | 1-0.5 | (1)-0.5 | 30/70 | مختلط، سريع أو قصير / متوسط |
| 12-3 | 24-16 | 12-1 | 1-0.5 | (1)-0.5 | 50/50 | التأثير |
| | 24< | 1 | 0.25 | 0.25 | 25/75 | مختلط، سريع / متوسط التأثير |

(1) تعتمد الأوقات على عدة عوامل بما فيها الجرعة وموضع الحقن وطريقته (تحت الأدمة، عضلي، وريدي) وأمد الإصابة بالسكري ودرجة المقاومة للأنسولين ومستوى الفعالية الفيزيائية وحرارة الجسم. هنالك بعض المجالات الزمنية تكونطويلة لتشمل معلومات من دراسات مختلفة. يعتمد أمد الحقن قبل الوجبة على مستويات غلوكوز الدم قبل الوجبة بالإضافة إلى نمط الأنسولين. إذا كان غلوكوز الدم منخفضاً، قد نحتاج لحقن الأنسولين وتناول الطعام فوراً (ويتم تناول القسم السكري من الوجبة أولاً). أما إذا كانغلوكوز الدم منخفضاً، يمكن تأخير الوجبة بعد حقن الأنسولين وتناول السكريات في الآخر.

(2) مماثلات أنسولين مع تبادل الليزين والبرولين في المواضع 28 و29 على السلسلة B.

(3) مماثلات أنسولين مع تبادل حمض الأسبارتين بالبرولين في الموضع 29 على السلسلة B.

(4) مماثلات أنسولين مع تبادل الغليسين بالأسبارجين في الموضع 21 على السلسلة A وإضافة اثنين من الأرجين إلى النهايتين الكاربو كسيليتين.

(5) يعطى بنفس الوقت كل يوم، غير متعلق بالوجبات، يمكن انيؤدي إعطاؤه صباحاً إلى الحد الأعلى من نقص سكر الدم مع أقل درجة من هبوط سكر الدم الليلي.

70/30=70% NPH. 30% regulor or 70% NPL/30% ospart, 50/50=50% NPH, 50% regulor, 75/25=75% NPL, 25% Lispro, NPH = neutral protamine Hagedorn, NPL = neutral protamine lispro.

تشير المعالجة المكثفة بالأنسولين إلى عدة حقن يومية (ثلاث أو أكثر) أو CSII. تتضمن خطة استعمال الحقن المتعددة استخدام الأنسولين Aspart/ Lispro/ reglar ثلاث مرات يومياً (يفضل قبل الوجبات) بالاشتراك مع NPH مرتين يومياً أو في وقت النوم، أو glargineمرة يومياً في وقت النوم. وتؤدي مقاربة التوقيت الفيزيولوجي الطبيعي مع وقت حقن الأنسولين إلى تحقيق سيطرة أفضل على سكر الدم وتحسين مرونة نوعية الحياة. يجب إعطاء NPH قبل الوجبة بـ30 دقيقة على الأقل ويمكن مزجه مع الأنسولين النظامي في نفس المحقنة. أما glarginc طويل امد التأثير وعديم القمة الذي يمكن إعطاؤه مرة يومياً فيجب إعطاؤه في نفس الوقت من كل يوم ويجب عدم مزجه مع الأنسولينات الأخرى.

ما يزال حساب جرعات الأنسولين أمراً خاضعاً للتجربة، لكن يمكن تطويره عبر عد السكريات وحساب نسبة الأنسولين/السكريات والحساسية للأنسولين. وتختلف جرعة البدء من الأنسولين بين 0.15- 0.5وحدة/ كغ/ يوم، وذلك حسب حجم المريض ودرجة سكر الدم، وقد تكون عالية تصل إلى 1.5وحدة/كغ لدى المرضى المصابين بحساسية عالية جداً للأنسولين (عادة مرضى T2DM). ثم يتم تقسيم الحاجة اليومية الكلية المحسوبة حسب نمط الإعطاء المختار. بشكل عام، يؤمن 40-50٪ من الجرعة اليومية الكلية الحد الأساسي من المتطلبات، ويتم تقسيم البقية بين الوجبات بطريقة تتناسب مع المحتوى النسبي من السكريات والشحوم ضمن الوجبة، أو باستخدام نسبة التقريب 0.8-1.2وحدة (أنسولين)/10غرام سكريات (عادة أكثر عند الإفطار). مثلاً: قبل الإفطار 15-25٪ (أنسولين سريع أو نظامي)، قبل الغداء 15٪ (أنسولين سريع أو نظامي)، قبل العشاء 15-20٪ (أنسولين سريع أو نظامي). تزداد المتطلبات في حالات المرض الحديث، الحمل، قفزة نمو البلوغ. وبشكل متوسط، يتم تعديل جرعة الأنسولين كل 2-3أيام، ويمكن أن تكون الزيادة حوالي 10-20٪ من الجرعة اليومية الكلية. وعندما يرتفع مستوى غلوكوز الدم أعلى من 250ملغ/دل، يجب تقصي الكيتون لدى المرضى، والذي يكشف بسهولة في البول.

قد تنجم الزيادة في FBG عن عدة عوامل. ويشير تأثير سوموجي Somogyi إلى فرط سكر الدم المعاوض الذي يتلو نقص غير مكتشف في سكر الدم، وعادة ما تكون ليلية في الساعات الباكرة من الصباح. يتم علاج الزيادة في FBG في هذه الحالة بخفض الجرعة المسائية السابقة من الأنسولين و/أو تبديل وقت الإعطاء (من ما قبل العشاء إلى ما قبل النوم) و/أو نمط الأنسولين المستخدم، حسب الوقت المتوقع للتأثير الأعظمي للأنسولين. تؤدي هذه المقاربة إلى هبوط أقل في سكر الدم وتمنع المعاوضة. في ظاهرة الفجر dawn، يكون الإفراز الليلي لهرمون النمو مسئولاً عن الزيادة في مستوى غلوكوز الدم من الليل إلى الصباح. تعالج هذه الحالة بزيادة الجرعة الليلية من الأنسولين و/أو تبديل وقت الإعطاء و/أو نمط الأنسولين المستخدم. في كلتا الحالتين السابقتين، يجب أيضاً تقييم كمية وتركيب الوجبات. تعتبر سوء تقنية حقن الأنسولين سبباً شائعاً جداً في زيادة المتطلبات المحتاجة من الأنسولين أو في حدوث التموجات غير المفسرة في مستويات غلوكوز الدم، بالرغم من الالتزام بدقة بنظام التغذية والرياضة. كما أن الاستخدام المتعاقب لمواضع تشريحية مختلفة للحقن قد يكون مسئولاً عن التبدل والشذوذ في امتصاص الأنسولين، في حين يؤدي الحقن المتكرر ضمن موضع واحد إلى حدوث 'مقاومة موضعية' عبر فرط النمو الشحمي والتليف النسيجي. ويعتبر من الأمثل تعاقب مواضع الحقن بشكل حصري ضمن النسيج تحت الجلد في البطن.

## الداء السكري من النمط 2

يمكن الوصول إلى منع حدوث T2DM عبر تطبيق تبدلات في نمط الحياة (حمية صحية، إنقاص الوزن، الرياضة المنتظمة) لدى الأشخاص ذوي الخطورة العالية (IGT)، مع إنقاص نسبة حدوث T2DM بحوالي 58٪، في حين أن استخدام الميتفورمين يؤدي إلى إنقاص بمعدل 31٪ فقط.

إن هدف المعالجة في T2DM هو تصحيح المقاومة للأنسولين، والسيطرة على امتصاص الغلوكوز معوياً، وتعديل HGP وتحسين تحسس الخلايا بيتا للغلوكوز وإفراز الأنسولين، ومنع حدوث الاختلاطات طويلة الأمد. لا تكون الحاجة إلى العلاج الدوائي فورية (FGP > 250 ملغ/دل)، ويجب أن يخضع جميع المرضى لمحاولة السيطرة على الداء بالحمية والرياضة وتدبير الوزن لفترة شهر واحد. فإذا لم تؤدي هذه الخطة إلى سيطرة كافية على سكر الدم، تبرز الحاجة إلى وصف خافضات السكر الفموية و/أو الأنسولين. بعد السيطرة على FPG، قد يكون بالإمكان تحويل المرضى الذين استخدموا الأنسولين بشكل بدئي إلى خافضات السكر الفموية. وقد استخدمت المعالجة بالجرعة القصوى من السلفونيل يوريا بشكل فعال كمعالجة بدئية لدى مرضى يتظاهرون بفرط واضح في سكر الدم، ويتم خفض الجرعة مع تحسن السيطرة على سكر الدم. كما كانت خطة إعطاء الأنسولين NPHوقت النوم مع تطبيق المعالجة بالسلفونيل يوريا أثناء النهار (BIDS) ناجحة لدى مرضى T2DM كمعالجة منتظمة، أو كمرحلة انتقالية من المعالجة بخافضات السكر الفموية إلى المعالجة بالأنسولين بشكل كلي. ويمكن استبدال الميتفورمين بدلاً من السلفونيل يوريا في BIDS.

تتضمن المعالجة الدوائية المشتركة استخدام جرعات تحت قصوى من عاملين أو أكثر (بما فيها الأنسولين)، يوجه كل منها نحو شذوذ استقلابي مختلف، وتملك هذه المعالجة تأثيرات متآزرة قد تكون أكبر بكثير من تأثيرات استخدام أي عنصر لوحده بالجرعة القصوى. كما أن نسب حدوث وشدة التأثيرات الجانبية تنخفض أيضاً في المعالجة المشتركة. وبالرغم من أن بعض الممارسين ما يزال يستخدم المقاربة المتدرجة، إلا أن العديد من الأطباء يقوم حالياً بالبدء بأدوية من أكثر من صنف من خافضات السكر، وذلك حسب طبيعة المريض والشذوذات المرضية المسيطرة (الجدول 68-8). ويتم إضافة عوامل أخرى (وليس استبدالها) إذا لم يكن بالإمكان السيطرة على سكر الدم بشكل كافي بتطبيق 25-75٪ من الجرعة القصوى. ويجب استخدام عنصر واحد فقط من كل صنف لدى شخص معين في نفس الوقت. وتؤدي القياسات المنتظمة لغلوكوز الدم إلى إجراء زيادات متواقتة في جرعات الأدوية وإضافة عناصر أخرى عند الضرورة. تحتاج المعالجة المشتركة المثلى إلى مقاربة متعددة التوجه نحو معالجة فرط سكر الدم واضطراب شحوم الدم والبدانة وارتفاع الضغط الشرياني والإمراضية المرافقة الأخرى، مع إجراء قياسات وقائية تنبؤية عند الضرورة.

**الجدول 68-8: العناصر الفموية المعاكسة للداء السكري كمعالجة مفردة**

| | السلفونيل يوريا | البيغوانيدات | مثبطات الفا غلوكوزيداز | التيازوليدينيديوناز | الميغليتينيداز |
|---|---|---|---|---|---|
| الاسم المورثي | غليمبيريد<br>غليبوريد<br>كلوروبروباميد<br>تولبوتاميد | الميتفورمين | الأكاربوز، ميغليتول | روزيغليتازون<br>بيوغليتازون | ريباغلينيد<br>ناتيغلنيد |
| طريقة التأثير | زيادة إفراز الأنسولين المعثكلي بشكل مزمن | خفض HGP، خفض IR المحيطي، خفض امتصاص الغلوكوز معوياً | تأخير الهضم PP للسكريات وامتصاص الغلوكوز | خفض IR المحيطي، زيادة نقل الغلوكوز، نقص HGP | زيادة إفراز الأنسولين المعثكلي بشكل حاد |
| النمط المفضل للمرضى | عمر التشخيص >30 سنة، سكري خفيف لأقل من 5 سنوات | زائد الوزن، IR، فرط سكر الدم الصيامي، اضطراب شحوم الدم | مرضى PP مفرطي سكر الدم | زائد الوزن، IR، اضطراب شحوم الدم، قصور كلوي | مرضى PP مفرطي سكر الدم ناقص الأنسولين |
| التأثيرات العلاجية | | | | | |
| خفض HbA1C (٪)◆ | 2-1 | 2-1 | 1-0.5 | 1-0.8 | 2-1 |
| خفض FPG (ملغ/دل)◆ | 70-50 | 80-50 | 30-15 | 50-25 | 80-40 |
| خفض PPG (ملغ/دل)◆ | 90- | 80 | 50-40 | – | 30 |
| مستويات الأنسولين | مرتفعة | – | – | – | زائد |
| الوزن | زائد | –/ناقص | – | –/زائد | زائد |
| الشحوم | – | نقص LDL<br>نقص TGشديد | | زيادة LDL3<br>نقص TGشديد<br>زيادة HDL | |
| التأثيرات الجانبية | نقص سكر الدم | إسهال، حماض لبني | ألم بطني، غازات، إسهال | وذمة، فقر دم، زيادة وزن | نقص سكر الدم (منخفض الخطورة) |
| الجرعة/يوم | 3-1 | 3-2 | 3-1 | 2-1 | 4-1 |
| الجرعة اليومية القصوى(ملغ) | حسب العنصر | 2550 | 150 (<60كغ BW)<br>300(>60كغ BW) | 45(بيوغلتازون) | 360 (ناتيغلينيد)<br>16 (ريباغلينيد) |
| المعدل/الجرعة (ملغ) | حسب العنصر | 1000-500 | 50-25 (<60 كغ BW)<br>100-25 (>60كغ BW) | 45-15 (بيوغلتازون)<br>8-4 (روزيغلتازون) | 8-4 (ناتيغلينيد)<br>120 (ريباغلينيد) |
| وقت الإعطاء المثالي | 30 دقيقة قبل الوجبة (بعضهم مع الطعام، آخرين على معدة فارغة) | مع الوجبة | مع أول لقمة من الوجبة | مع الوجبة (الإفطار) | يفضل قبل الوجبة بأقل من 15دقيقة (يلغى بغياب الوجبة) |
| الموضع الرئيسي للاستقلاب/الإطراح | كبدي/ كلوي، برازي | غير مستقلب/كلوي | 2٪ من الأكاربوز يمتص/برازي، 50-100٪ من الميجيتول يمتص /لا يستقلب/ كلوي | كبدي/ برازي | كبدي/برازي، كلوي |

◆القيم مجموعة من عدة دراسات، وهي أيضاً معتمدة على الجرعة

–= غير متغير، BW = وزن الجسم، FPG = غلوكوز البلاسما الصيامي، HbA1C = الخضاب الغلوكوزي، HDL = الليبو بروتين عالي الكثافة، HGP= إنتاج الغلوكوز كبدياً، IR= المقاومة للأنسولين، LDL = الليبو بروتين منخفض الكثافة، LDL3 = LDL كبير النشاط، PP = بعد الطعام، PPG = غلوكوز الدم بعد الطعام، TG = الشحوم الثلاثية.

## مركبات السلفونيل يوريا

إن العمل الأساسي لهذه الأدوية هو تحريض إفراز الأنسولين الداخلي من خلايا بيتا المعثكلية. كما تقوم أيضا بزيادة حساسية الخلية بيتا للغلوكوز وتحدث بعض التأثير الخافض للمقاومة للأنسولين. تختلف هذه الأدوية في فعاليتها وأمد بدء تأثيرها واستمرار هذا التأثير. والربط البلاسمي مع البروتين وصفات الامتصاص وطريقة الاستقلاب والإطراح. ويظهر بعضها أجهزة تسليم فريدة من نوعها. تتساوى هذه الأدوية في تأثيرها بالجرعة القصوى (ما عدا التولبوتاميد) في خفض مستويات غلوكوز الدم. يحدث الفشل البدئي في الاستجابة لمركبات السلفونيل يوريا لدى 20-25٪ من المرضى. في حين يحدث الفشل الثانوي لدى 10-15٪ سنوياً. وينجم ذلك في جزء منه عن تطور قصور الخلايا بيتا والمقاومة للأنسولين. وفي جزئه الأخر عن سوء مطاوعة المريض. ويندر أن يؤدي استبدال عنصر بآخر من هذه المركبات إلى إحداث تأثير مختلف مميز. ولا ينصح بذلك إلا بسبب مطاوعة المريض. يعتبر نقص سكر الدم هو التأثير الجانبي الرئيسي. وتزداد نسبة حدوثه مع تزايد عمر المريض واستخدام مستحضرات ذات نصف عمر طويل (مثلاً الكلوبروباميد). ووجود قصور كلوي. كما

تعتبر زيادة الوزن تأثيراً جانبياً مميزاً آخر. تتضمن ميزات المرضى الملائمين لهذه المركبات كلاً من التشخيص في عمر أكبر من 30 سنة، ووجود الداء لأقل من فترة 5سنوات، ووجود وظيفة متبقية لخلايا بيتا، وغياب نسبي للبدانة، ومستويات FPG أقل من 300ملغ/دل (الجدول 68-8).

### مركبات البيغوانيد (الميتفورمين)

تتحدد الآلية الرئيسية في عمل محرض الأنسولين هذا في إنقاص HGP عبر تثبيط تركيب الغلوكوز. كما يؤدي هذا الدواء إلى زيادة انحلال الغلوكوز بشكل لا هوائي مع ما ينتج عن ذلك من زيادة في إنتاج اللاكتات، وتحريض قنص الغلوكوز واستخدامه من قبل العضلات، وخفض امتصاص الغلوكوز معوياً. وبالإضافة إلى تأثيره الخافض لسكر الدم، يترافق هذا الدواء مع فقدان وزن (Ib 10-5)، وقد يكون ذلك مرتبطاً بالإقياء والغثيان الخفيف، ويترافق أيضاً مع نقص في مستويات الأنسولين البلاسمية، وتأثيرات خافضة للشحوم واضحة (خفض الكولسترول الكلي وLDL والشحوم الثلاثية بنسبة 10-20٪). يعتبر الميتفورمين مناسباً جداً للاستخدام عند المرضى البدينين مفرطي شحوم الدم مع T2DM. وقد أثبت استخدامه نجاحاً لدى مرضى IGT والمتلازمة الاستقلابية كوقاية ضد تطور الداء السكري. تبلغ معدلات الفشل البدئية حوالي 12٪، وتصل معدلات الفشل الثانوية إلى 5-10٪.

تشمل التأثيرات الجانبية الهامة أعراضاً هضمية واستقلابية. وتتضمن التأثيرات الجانبية الهضمية كلاً من تذوق المعادن، والقمه والغثيان وعدم الارتياح البطني والإسهال. وعادة ما تكون هذه الأعراض خفيفة ومؤقتة، وتتحسن بخفض الجرعة مؤقتاً وإعطاء الدواء مع الوجبات. يشكل الحماض اللبني التأثير الاستقلابي الجانبي الرئيسي، ويحدث غالباً لدى مرضى مصابين بآفة كلوية (الكرياتينين أكثر أو يساوي 1.5ملغ/دل عند الرجال وأكثر أو يساوي 1.4ملغ/دل عند النساء)، أو نقص نتاج قلبي أو اضطراب وظيفة كبدية أو زيادة الوارد الكحولي أو استخدام مواد ظليلة للأشعة بنفس الوقت.

### مثبطات ألفا غلوكوسيداز ( الأكاربوز والميغليتول)

تؤدي هذه العناصر ضمن لمعة الأمعاء الدقيقة إلى تثبيط تنافسي لتدرك السكريات المعقدة عبر معاكسة أنزيمات الأميلاز. ألفا المعثكلية وألفا غلوكوسيداز ضمن الحافة المهدبة للزغابات الدقيقة، وبالتالي تؤخر امتصاص الغلوكوز وتسطح قمم PPG (والأنسولين)، مع تأثير معتدل على مستويات FPG. عندما يتم تناول الأكاربوز مع أول عضة من وجبة حاوية على السكريات، يتم امتصاص 1-2٪ فقط من الدواء. تكون معظم التأثيرات الجانبية الرئيسية هضمية، وتشمل الإحساس بالامتلاء وعدم الارتياح البطني والإسهال والغازات. تحدث هذه التأثيرات مع بدء المعالجة و/أو مع زيادة الجرعات، لكنها غالباً ما تختفي مع استمرار تناول الدواء يمكن تخفيف هذه التأثيرات الجانبية ما أمكن عبر البدء بجرعة منخفضة (12.5-25 ملغ مرة يومياً) وزيادتها بالتدريج خلال أسابيع عديدة، حتى الوصول إلى جرعة صيانة تبلغ 50-100ملغ ثلاث مرات يومياً، حسب وزن جسم المريض (الجدول 68-8). لا تؤدي هذه العناصر إلى حدوث نقص سكر الدم عندما تستخدم لوحدها، لكن نقص سكر الدم يمكن أن يحدث عندما تشارك مع الأنسولين أو مركب سلفونيل يوريا أو ميغليتينيد. وتتطلب المعالجة الفموية لنقص سكر الدم خلال المعالجة بهذه العوامل إعطاء اللاكتوز أو الفركتوز أو الغلوكوز النقي (وليس السكاروز أو المالتوز أو النشاء).

### مركبات التيازوليدينيديوزيز (الروزيغليتازون والبيغليتازون)

تؤدي هذه العوامل إلى إنقاص المقاومة للأنسولين. وتحسين العمل المحيطي للأنسولين (زيادة حساسية الأنسولين)، وخفض فرط سكر الدم عبر زيادة قنص الغلوكوز واستخدامه في النسج المحيطية وإنقاص HGP. هذه العوامل تزيد من تمايز طليعة الخلايا الشحمية إلى خلايا شحمية، وقد تحدث زيادة في كتلة الدسم الكلية في الجسم. مع تعديل شكل (زيادة عدد الخلايا الشحمية الصغيرة الحساسة للأنسولين) وتعديل توضع (من حشوية على تحت جلدية) الدسم في الجسم. تكون زيادة الشحوم في المصل قليلة نسبياً ومتبدلة (تناقص الشحوم الثلاثية وFFAs، وزيادة HDL، وزيادة LDL1 عالي النشاط) وقد تحدث عبر تفعيل المستقبل النووي المفعل للتكاثر ألفا PPAR-α. تملك مركبات التيازوليدينيديوزيز (TZDs) تأثيراً منخفضاً بوجود مستوى سكر سوي في الدم وبالتالي لا تميل لإحداث نقص سكر الدم عندما تستخدم لوحدها. تقوم TZDs بالارتباط مع PPAR-α بغية تحريض ترجمة عدة مورثات تتدخل في استقلاب الغلوكوز والشحوم. وتستغرق عادة فترة 3-4أسابيع لتنتج تأثيراً سريرياً وفترة 10-12أسبوع لتحدث كامل التأثير. لذلك يجب إجراء تعديلات الجرعة فقط كل ثلاثة أشهر.

بالإضافة إلى خواصها الخافضة للغلوكوز، تتضمن تأثيراتTZDs تأثيرات مضادة للالتهاب (خاصة على البنية الوعائية، مع تناقص في هجرة البالعات و IL-6 وCRP والبروتين 1 الجاذب كيماوياً لأحادية الخلايا، وتعداد الكريات الدموية البيضاء)، وخفض بسيط للضغط الشرياني، وزيادة في انحلال الخثرات (خفض فعالية PAI-1 بالإضافة إلى مستويات مستضد)، وخفض تكاثر العضلات الملس الوعائية (تحسين في سماكة الجدار الأنسي البطاني السباتي، وهو مشعر مفيد في مراقبة تطور عملية التصلب العصيدي)، وتحسين الوظيفة البطانية والفعالية الوعائية، وخفض إطراح الألبومين بولياً، والحفاظ على وظيفة الخلية بيتا.

لا يجب تناول هذه العوامل مع الطعام. ويمكن أن تؤدي المشاركة مع المعالجة بالأنسولين إلى تسهيل خفض جرعة الأنسولين أو حتى إيقافه. وقد تكون نسبة 25٪ لمعدل الفشل البدئي ناجمة عن الاستخدام غير المناسب لدى مرضى لديهم حد أدنى من الإفراز الداخلي للأنسولين. يمكن إعطاء الروزيغليتازون كمعالجة مفردة أحادية أو بالاشتراك مع الميتفورمين أو السلفونيل يوريا. كما أن البيغليتازون يمكن إعطاؤه كمعالجة مفردة أحادية أو بالاشتراك مع الأنسولين أو السلفونيل يوريا أو الميتفورمين. وتشمل التأثيرات الجانبية فقر الدم المخفف والوذمة وزيادة خفيفة بالوزن. يجب استخدام TZDs بحذر لدى مرضى القصور القلبي. تزداد خطوة حدوث نقص سكر الدم عندما تستخدم TZDs بالمشاركة مع خافضات سكر فموية. ولا توجد أية تحفظات في القصور الكلوي.

رغم أن الروزيغليتازون والبيغليتازون لا يبدو أنها تحدث قصوراً كبدياً (كما كان سابقهما التروغليتازون يفعل)، إلا أن FDA تنصح بعدم البدء بالمعالجة بالـ TZDs إذا كان مستوى الألانين أمينو ـ ترانسفيراز أعلى بـ 2.5 مرة من الحد الأعلى للطبيعي. ويجب أن يخضع المرضى المعالجين بالـ TZDs إلى اختبارات لوظائف الكبد كل شهرين في السنة الأولى ومن ثم بشكل دوري.

### مركبات الميغليتينيداز (الرباغلينيد والناتيغلينيد)

تعتبر آلية تأثير هذه العناصر مشابهة لمركبات السلفونيل يوريا في تحريض إفراز الأنسولين من المعثكلة. ويتميز هذا الصنف عن مركبات السلفونيل يوريا بسرعة بدء تأثيره وأمد التأثير القصير. الأمر الذي يكبح فرط سكر الدم بعد الوجبات. يجب إعطاء هذه المركبات مع الطعام وإيقافها في حالة غياب الطعام، وهي ميزة تسمح بمرونة نمط الحياة. يؤدي تحريض إفراز الأنسولين الطعامي إلى تجنب التحريض المزمن لخلايا بيتا ويؤدي إلى نسبة أقل لحدوث فرط أنسولين الدم بين الوجبات وليلي، وهو مظهر مميز للمعالجة بالسلفونيل يوريا. إن تأثير الريباغلينيد المحرض لإفراز الأنسولين يعتمد على الغلوكوز، الذي يحسس الخلايا بيتا لإفراز المزيد من الأنسولين استجابة لارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم. ولهذا السبب يشاهد نقص سكر الدم بنسبة أقل مما يشاهد مع مركبات السلفونيل يوريا. تشاهد الاستجابة السريرية لهذه العناصر خلال الأسبوع الأول. يمكن وصف هذه الأدوية بوجود قصور كلوي. ولم تحصل المشاركة بين أحد مركبات السلفونيل يوريا وأحد هذه العناصر على موافقة FDA.

تقوم الشركات الدوائية بشكل متزايد بتصنيع مشاركات من العناصر الفموية (مثلاً الغليبوريد والميتفورمين، الغليبيزيد والميتفورمين، الروزيغليتازون والميتفورمين) والتي يمكن أن تساعد في تحسين مطاوعة المريض عندما يواجه بزيادة عدد الأدوية التي يجب أن يبتلعها كل يوم. تؤدي المعالجة المشتركة (إضافة على السماح بالتأثيرات المتآزرة) إلى السماح أيضاً بخفض جرعة كل عنصر مع درجة أقل من التأثيرات الجانبية. ومن أجل تحسين مطاوعة المريض، يتم صنع عناصر فموية معنية مثل مستحضرات التحرير طويلة الأمد أو بطيئة/ممتدة أمد التأثير (مثلاً الغليبيزيد XL، الميتفورمين XR).

## الاختلاطات

### الاختلاطات الحادة

#### نقص سكر الدم

تمت مناقشته في الفصل 69.

#### الحماض اللبني

حالة نادرة، وقد نوقشت في الفصل 26.

### الحماض الكيتوني السكري

رغم أن الحماض الكيتوني السكري diabetic ketoacidosis (DKA) يحدث غالباً لدى مرضى T1DM، لكنه قد يشاهد لدى مرضى T2DM، خاصة خلال الطور الحاد للمرض. يتميز الـ DKA بحدوثه لدى مرضى عوز الأنسولين المطلق أو النسبي عندما تكون المعايير التالية محققة:

1. فرط سكر الدم: مستوى غلوكوز الدم أعلى من 250 ملغ/دل.
2. الكيتون: كيتون في الدم متوسط أو شديد (مستويات الكيتون إيجابية في تمديد للمصل أكبر أو يساوي ½، أو تركيز لبيتا هيدروكسي بوتيرات في المصل أعلى من 0.5ممول/ل) وبيلة كيتونية ( +2 أو +3 بطريقة النتروبروسايد).
3. الحماض: درجة حموضة الدم أقل أو تساوي 7.3 و/أو بيكاربونات أقل أو تساوي 15ميلي مكافئ/ل.

تشمل الشذوذات الاستقلابية والبلاسمية المرافقة كلاً من التجفاف وزيادة الحلولية (عادة أقل من 320 ميلي أوسمول/كغ)، زيادة فجوة السوائل (> 12 ميلي مكافئ/ل)، زيادة أميلاز المصل، زيادة تعداد الكريات الدموية البيضاء، فرط الشحوم الثلاثية في الدم.

تشمل العوامل المؤهبة للDKA كلاً من الانتان (30٪) ويكون عادة خفيفاً (تنفسياً أو بولياً)، الداء السكري حديث البدء (25٪)، مشاكل في إعطاء الأنسولين (20٪)، والشدة، وأسباب أخرى أقل تكراراً. يؤدي ازدياد عوز الأنسولين وارتفاع مسويات الهرمونات ذات التنظيم المعاكس للأنسولين إلى زيادة HGP وتناقص استهلاك الغلوكوز محيطياً، مما يؤدي إلى فرط سكر الدم وفرط حلولية الدم مع ما ينجم عن ذلك من بوال حلولي osmotic diuresis، وفقدان للشوارد (الصوديوم، البوتاسيوم، الفوسفور، المغنزيوم، الكالسيوم، الكلور) وتجفاف. يؤدي تفعيل الليباز الحساسة للأنسولين إلى تحرير الحموض الدسمة الحرة FFAs من النسج الشحمية، والتي يتم أكسدتها في الكبد لإنتاج الأجسام الكيتونية. إن تناقص استهلاك الكيتونات محيطياً خلال عوز الأنسولين يؤدي إلى الكيتونية والحماض الاستقلابي.

يتطور DKA خلال ساعات-أيام. إن الشعور بالمرض المترافق مع حماض استقلابي يقود المرضى إلى طلب المشورة الطبية باكراً، وهذا

**الجدول 68-9: مقارنة بين الحماض الكيتوني السكري ومتلازمة فرط الحلولية غير الحماضي**

| المظهر | الحماض الكيتوني السكري | متلازمة فرط الحلولية غير الحماضي |
|---|---|---|
| عمر المريض | عادة أصغر من 40سنة | عادة أكبر من 60سنة |
| أمد الأعراض | عادة أقل من يومين | عادة أكثر من 5أيام |
| غلوكوز البلاسما | عادة أقل من 600ملغ /دل | عادة أكثر من 600ملغ /دل |
| صوديوم المصل | طبيعي أو منخفض (130-140ميلي مكافئ/ل) | طبيعي أو مرتفع (145-155 ميلي مكافئ/ل) |
| بوتاسيوم المصل | طبيعي أو مرتفع (5-6ميلي مكافئ/ل) | طبيعي (4-5 ميلي مكافئ/ل) |
| بيكاربونات المصل | أقل من 15ميلي مكافئ/ل | أكثر من 15ميلي مكافئ/ل |
| الأجسام الكيتونية | إيجابي على تمديد أكبر من ½ | سلبي على تمديد ½ |
| درجة الحموضة pH | 7.35 > | 7.3 < |
| حلولية المصل | عادة أقل من 320ميلي أوسمول/كغ | عادة أكثر من 320 ميلي أوسمول/كغ |
| ضياع السوائل | أقل أو يساوي 10٪ من وزن الجسم | أقل أو يساوي 15٪ من وزن الجسم |
| الوذمة الدماغية | لا عرضية تحت سريرية، نادراً سريرية | نادرة جداً |
| الإنذار | 3-10٪ وفيات (>20 ٪ لأشخاص >65 سنة عمراً) | 10-20٪ وفيات |
| السير التالي | المعالجة بالأنسولين مطلوبة في معظم الحالات | المعالجة بالأنسولين غير مطلوبة عادة |

ما يكون مسئولاً عن المستويات المنخفضة للغلوكوز والحلولية مقارنة مع تلك المشاهدة في متلازمة فرط الحلولية غير الكيتونية hyperosmolar nonketotic syndrome (HNKS) (الجدول 68-9). قد لا يكون DKA واضحاً دوماً عند مراجعة المريض لأن الأعراض والعلامات الباكرة تكون خادعة. وتشمل الأعراض كلاً من الغثيان والإقياء والعطش والسهاف (العطش الشديد) وتعدد البيلات والألم البطني والضعف والتعب والقمه. أما العلامات فتشمل تسرع القلب، هبوط التوتر الانتصابي، احتقان جلدي خفيف، جلد دافئ أو جاف (وكذلك الأغشية المخاطية)، فرط التنفس أو تنفس كوسماول Kussmaul، هبوط الحرارة أو حرارة طبيعية، الكيتون في هواء التنفس، فقدان الوزن، تبدل الحالة العقلية أو السبات.

يتضمن التقييم البدئي كلاً من الحالة العقلية ووجود منعكس التهوع أو السعال، ونثر الاهتزاز البطني (يتطلب أنبوباً أنفياً معدياً) والنتاج البولي. ومن الهام جداً البحث عن سبب مؤهب (مثل الانتان أو الخمج، الاحتشاء القلبي MI، الحمل، الحادث الوعائي الدماغي، الرض، عامل نفسي)، وذلك من أجل معالجة السبب المؤهب وتسهيل عملية حل DKA. ويجب أن تتضمن الاستقصاءات الأساسية مستوى غلوكوز الدم، الأسيتون في البلاسما، وشوارد المصل، ونمط شحوم الدم، ومستوى الأميلاز والليباز في المصل، وتعداد الدم الكامل مع الصيغة، وقياس غازات الدم الشريانية، وزروعات الدم، والزرع من خراج أو مكان مصاب بالانتان، ومستوى الغلوكوز والأسيتونات في البول، وفحص بول مجهري مع زرع، وصورة صدر بسيطة، وصورة بطن بسيطة (مع الألم البطني)، وتخطيط قلب كهربائي، وأنزيمات قلبية (إذا كان مناسباً)، وبزل قطني (إذا كان مناسباً)، وحلولية المصل، وفجوة الشوارد*.

إن الأمر الأكثر أهمية في معالجة DKA هو استعادة الحجم الطبيعي للبلاسما الجائلة في الدوران، مع المحافظة على النتاج القلبي ووظيفة الكلية. يؤدي إعطاء السوائل الوريدية إلى خفض مستوى الغلوكوز في الدم عبر تمديد المصل وتحريض فقدان الغلوكوز بولياً، ويخفض حلولية المصل والكيتونات، كما يحسن من الاستخدام المحيطي للكيتونات والغلوكوز. ويؤدي إعطاء الأنسولين إلى تسهيل القنص المحيطي للكيتونات والغلوكوز، وبالتالي ينقص فقدان الغلوكوز بولياً، مما يؤدي إلى تثبيط واضح لإنتاج الغلوكوز كبدياً. يجب تصحيح اضطرابات الشوارد (الجدول 68-10) بشكل متزامن مع تعويض السوائل والأنسولين ومعالجة السبب المؤهب. وخلال سير المعالجة، يجب إجراء عدة مراقبات منتظمة للعديد من المشعرات كما يلي:

1. كل ساعة: العلامات الحيوية، الحالة العقلية، الوارد والصادر من السوائل، غلوكوز البلاسما، غازات الدم الشريانية، تخطيط القلب الكهربائي، الحرارة.
2. كل 1-2 ساعة: شوارد المصل (الصوديوم والبوتاسيوم والكلور والبيكربونات)، تخطيط القلب الكهربائي حتى يصبح ثابتاً.
3. كل 6ساعات: فوسفور المصل، مغنزيوم، كالسيوم، البولة الدموية، الكرياتينين.

ومع تصحيح الاضطرابات الاستقلابية، يمكن إنقاص تكرار الحاجة لقياسهم بشكل مناسب.

### متلازمة فرط الحلولية غير الكيتونية (HNKS)

تحدث HNKS بشكل حصري دوماً لدى مرضى T2DM، والذين يكونون عادة مسنين وذو فعالية جهدية ضعيفة، مع تحدد إمكانية الوصول إلى الماء الحر. إن الفيزيولوجية الإمراضية لـ HNKS مشابهة للDKA، لكنها قد تتميز عنها بوجود فرط سكر الدم الأكثر وضوحاً، والغياب النسبي للحماض والكيتون في الدم، والدرجة الأكبر من التجفاف (الجدول 68-9). يؤدي انخفاض مستويات FFA إلى غياب الأجسام الكيتونية، مع درجة أقل من الغثيان والإقياء. وتنجم زيادة مستويات حمض اللاكتات (اللبن) عن ضعف إرواء الأنسجة ويكون أكثر وضوحاً مما هو عليه في DKA. عادة ما تكون المقاومة للأنسولين موجودة، مع مستويات طبيعية أو مرتفعة لأنسولين المصل. إن حوالي 30-40٪ من المرضى فوق عمر 65سنة الذين يتظاهرون بالـ HNKS يمكن أن يكون لديهم داء سكري غير مشخص سابقاً. تتطور HNKS عادة بشكل مفاجئ وماكر خلال فترة أيام - أسابيع. وتتضمن العوامل المؤهبة و/أو المختلطة كلاً من الانتان والانسداد المعوي والصمة المساريقية والتحال البريتواني والصدمة الحرارية وهبوط الحرارة والورم الدموي تحت الجافية والحروق الشديدة وقائمة طويلة من الأدوية. وقد ينجم بعض هذه الحالات عن التجفاف الشديد وضعف الإرواء النسيجي التالي للHNKS.

تتبع معالجة الـ HNKS نفس الأسس العامة لمعالجة الـDKA، مع تأكيد خاص على المعالجة بالسوائل الوريدية وتعويض البوتاسيوم. يمكن للمعالجة المعيضة للسوائل أن تتبع نفس النمط في DKA، لكن عادة ما يكون هنالك ضرورة لحجم كلي أكبر. ومن الضروري وجود مراقبة دقيقة لأن المرضى قد يظهرون إصابات قلبية أو إصابات مشاركة أخرى. ويجب أن يتم إجراء تعويض الضعف في السوائل بشكل أبطأ مما هو عليه في الـ DKA، بحيث يستغرق عادة أكثر من 36-72ساعة. ويجب البدء بالمعالجة بالأنسولين فقط بعد تصحيح التجفاف. وقد يكون هؤلاء المرضى أكثر حساسية للأنسولين ويحتاجون جرعات أقل. وبسبب التجفاف الشديد والميل للتخثر الوعائي، يجب أن يتم إعطاء المرضى وقاية بالهيبارين (5000 وحدة من الهيبارين تحت الجلد، عادة مرتين يومياً).

## الاختلاطات المزمنة

وتتضمن كلاً من الاختلاطات الوعائية الصغيرة micro-vascular (اعتلال كلوي، اعتلال شبكية، اعتلال عصبي) والاختلاطات الوعائية الكبيرة macro-vascular أو القلبية الوعائية (ارتفاع ضغط الدم، الداء القلبي الإكليلي، الداء الوعائي المحيطي، الداء الدماغي الوعائي). ويوجد العديد من الآليات المختلفة مسئولة عن تطور الاختلاطات المزمنة وتشمل تفعيل سبل البوليول polyol (مع تراكم السوربيتول)، وتشكيل البروتينات السكرية والنتائج النهائية لتحلل سكر الدم المتقدم [ AGEs ] (البروتينات السكرية المتصالبة)، وشذوذات استقلاب الدسم، زيادة الأذية بالتأكسد، فرط أنسولين الدم، فرط إرواء أنسجة معينة، فرط اللزوجة، وسوء عمل الصفيحات (زيادة التراص)، وسوء الوظيفة البطانية وتفعيل العديد من عوامل النمو المختلفة.

### الاختلاطات الوعائية الصغيرة

**الاعتلال الكلوي.** يعتبر اعتلال الكلية السكري أكثر أسباب ESRD شيوعاً في البلدان المتطورة (30٪ من الحالات تقريباً). إن حوالي 20-30٪

---

*يتم حساب فجوة حلولية المصل كمايلي: 2[Na (mEq/L )] +2{K (mEq/L) + glucose (mg/dL)/18+BUN (mg/dL)/2.8/ يتم حساب فجوة الشوارد كمايلي Na+ - (Cl + HCO3)

**الجدول 68-10: الخطوط الرئيسية في علاج الحماض الكيتوني السكري**

**معالجة تسريب الأنسولين**

1. ابدأ بحقنة 10 وحدات من الأنسولين النظامي وريدياً، يتلوها فوراً تسريب مستمر للأنسولين بمعدل 0.1 وحدة/كغ/ساعة (إذا كان الوزن معروفاً)، أو 6وحدات /ساعة.
2. إذا لم ينخفض تركيز الغلوكوز بحوالي 10٪ في الساعة الثانية وكان تصحيح التجفاف مناسباً، قم بمضاعفة معدل تسريب الأنسولين كل ساعتين، تأكد من عدم وجود سبب تقني لضعف تأثير الأنسولين.
3. عادة ما يعود تركيز الغلوكوز إلى قرب الطبيعي قبل زوال الحماض ويستخدم سيروم سكري 5٪ كسائل إعاضة لدعم مستويات الغلوكوز أثناء استمرار معالجة الحماض بالأنسولين الوريدي.

**إعطاء السوائل**

*1. نمط السوائل*

أ . إذا كان ضوديوم المصل 135-145 ميلي مكافئ/ل وكان المريض مصاباً بهبوط توتر انتصابي، أعط السيروم الملحي الطبيعي (NS)

ب . إذا كان صوديوم المصل 135-145 ميلي مكافئ/ل دون وجود هبوط توتر انتصابي، أعط ½NS .

ج . إذا كان صوديوم المصل أقل من 135ميلي مكافئ/ل، أعط السيروم الملحي الطبيعي (NS) (بغض النظر عن الانتصاب)

د . إذا كان صوديوم المصل أعلى من 145 ميلي مكافئ/ل، أعط ½NS . (بغض النظر عن الانتصاب).

*2. معدل الإعطاء*

أ . المعدل البدئي: مفتوح جداً. أعط 1لتر/ساعة خلال 1-2 ساعة الأولى. أنقص معدل الإعطاء بنسبة 250-500 مل/ساعة مع غياب تبدلات الانتصاب.

ب . إذا كان المريض بحالة صدمة، استخدم موسعات البلاسما (الألبومين) وخذ الدوبامين بعين الاعتبار. يجب استبعاد الاحتشاء القلبي والانتان.

ج . إذا تحسنت حالة الحجم بعد 2-4 ساعات، قم بالتحويل من NC إلى ½NS لمنع فرط صوديوم الدم، قم بمراقبة الصوديوم بدقة.

د . تحول إلى استخدام المحلول الحاوي على الديكستروز 5٪ عندما يكون غلوكوز البلاسما أقل من 250 ملغ/دل.

**تعويض البوتاسيوم**

يجب تعويض البوتاسيوم بالاعتماد على قياسات مستواه في المصل كل ساعتين، مع تحديد الجرعة حسب التالي:

| مستوى البوتاسيوم (ميلي مكافئ/ل) | جرعة التعويض بكلور البوتاسيوم (ميلي مكافئ/سا) |
|---|---|
| 3.5> | 10 |
| 4.0-3.6 | 7.5 |
| 5.0-4.1 | 5.0 |
| 5.1< | 0 |

يمكن للتبدلات في تخطيط القلب الكهربائي أن تؤمن دليلاً أكثر سرعة للحاجة من البوتاسيوم مقارنة بقياس مستواه المصلي.

**بالبيكاربونات**

تتطلب حذراً مفرطاً ولا تعتمد إلا إذا:

1. كان pH < 7 والمريض في حالة صدمة معندة بعد تعويض السوائل الكافية.
2. حدوث اضطرابات نظم قلبية مميزة.

يتم تأمين البيكربونات حسب التالي:

1. لا تعطى أبداً بشكل حقن وريدية مباشرة لأنها قد تسبب هبوط بوتاسيوم الدم.
2. في حالة pH بين 6.9-7.0 . قم بحل 44ميلي مكافئ من بيكربونات الصوديوم ضمن 1لتر من محلول الديكستروز 5٪ المحلول الملحي 0.45 ٪ . وتسريبه بمعدل 1لتر/ساعة.
3. في حالة pH أقل من 6.9، قم بحل 88ميلي مكافئ من بيكربونات الصوديوم ضمن 1لتر من محلول الديكستروز 5٪ المحلول الملحي 0.45٪ . وتسريبه بمعدل 1لتر/ساعة.

**استئناف المعالجة بالأنسولين تحت الجلد SQ**

عندما يصبح المرضى قادرين على شرب وتناول الأطعمة دون صعوبة، تحول من التسريب الوريدي المستمر للأنسولين إلى SQ (يفضل عند الفطور أو الغداء). ابدأ بإعطاء الأنسولين SQ بـ 2/1 - 3/2 جرعة المحافظة، قبل الوجبة بثلاثين دقيقة. قم بإيقاف تسريب الأنسولين وريدياً بعد الوجبة بـ 30-60دقيقة. اتبع خطة إعطاء الأنسولين 3-4مرات يومياً. إذا لم يكن المريض موضوعاً سابقاً على الأنسولين، قم بحساب الجرعة التقريبية حسب متطلبات الـ 24 ساعة السابقة.

**من مرضى T1DM وT2DMيصابون باعتلال كلية سكري، وتزداد نسبة الحدوث مع زيادة أمد الإصابة بالداء السكري) ويتطور لدى عدد أقل من مرضى T2DM نحو ESRD، مقارنة مع مرضى T1DM (20٪ مقابل 75٪ بالترتيب، بعد 20سنة). وهنالك مجموعات عرقية ودينية تتميز بمعدلات إصابة أعلى باعتلال الكلية السكري الشديد (الأمريكيين الأصليين، الأمريكيين المكسيكيين، الأمريكيين الأفريقيين).**

**في البدء، يحدث زيادة في معدل الرشح الكبي (GFR) وجريان الدم الكلوي لدى جميع المرضى، ولا يترافق مع أية تبدلات نسيجية. تتطور هذه الحالة إلى ضخامة كبية، ضخامة كلوية، تمدد المزيج الميزانشيمي، تسمك الغشاء القاعدي الكبي. مما يؤدي إلى تصلب كبي glomerulosclerosis. وفي النتيجة، يعود GFR إلى طبيعته، مع حدوث زيادة مرافقة في الضغط داخل الكبب وظهور بيلة الألبومين الصغرى (20 - 200 مكغ/د، 30-300 ملغ/24 ساعة) بعد 10-15سنة من تشخيص الداء السكري (موجودة عند 30٪ من المرضى متوسطي العمر المصابين بالـ T1DM أو T2DM). هذا الاعتلال الكلوي السكري قبيل السريري أو الابتدائي يتلوه انخفاض في GFR مع زيادة معدل إطراح الألبومين.**

**تعتبر بيلة الألبومين الصغرى عامل خطورة للآفات القلبية الوعائية ويترافق مع زيادة 10-20 ضعف في تطور اعتلال الكلية السكري. إن السيطرة المحكمة على غلوكوز الدم وضغط الدم (باستخدام مثبطات**

الأنزيم القالب للأنجيوتانسين II [ ACEIs ] و/أو حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II [ ARBs ]]، أو استخدام ACEIs و/أو ARBs لدى مرضى بيلة الألبومين الصغرى غير المصابين بارتفاع ضغط، يمكن أن تؤدي إلى منع أو حتى عكس التطور نحو القصور الكلوي. كما يمكن الأخذ بعين الاعتبار كلاً من حاصرات بيتا ومعاكسات آقنية الكالسيوم (nondihydropyridine)، التي تعتبر فعالة أيضاً في إنقاص نسبة حدوث الآفات القلبية الوعائية.

عادة تظهر بيلة الألبومين الكبرى (> 200 مكغ/د. > 300 ملغ/ 24ساعة، إيجابية بعمق) بعد حوالي 15سنة من بدء الداء السكري. وتعتبر السيطرة المستمرة الجيدة على ضغط الدم ضرورية، وقد تفيد بعض الحميات محددة البروتين (0.6-0.8 غ/كغ/يوم) أيضاً. لكن لا يبدو أن السيطرة المحكمة على غلوكوز الدم تمنع التطور المعند للاعتلال الكلوي السكري الواضح نحو ESRD. لكن قد يكون بالإمكان إبطاء معدل انخفاض GFR، وليس إيقافه، عبر السيطرة على ضغط الدم وغلوكوز الدم مع تحديد الوارد من البروتين. ويعتبر قياس مستوى الكرياتينين في المصل مشعراً غير دقيق لتحديد درجة إصابة GFR. فخلال 5سنوات من ظهور بيلة الألبومين الكبرى، سوف ينخفض GFR بمعدل 50٪ لدى 50٪ من المرضى، وخلال السنوات 3-4 التالية، يصاب نصف هؤلاء المرضى بـ ESRD. يتم البدء بالتحال (دموي أو بريتواني) أو زراعة الكلية عندما يصبح GFR أقل من 15 مل/د (كرياتينين المصل أكثر أو يساوي 10ملغ/دل) (راجع الفصل 27).

يجب إجراء برامج المسح بحثاً عن البيلة البروتين سنوياً لدى جميع المرضى، بدءاً من وقت تشخيص T2DM وبعد 5سنوات من تشخيص T1DM. وأبسط طريقة للمسح بحثاً عن بيلة الألبومين الصغرى هي قياس نسبة البروتين (الألبومين) إلى الكرياتينين في عينة عشوائية من البول. هذا القياس يرتبط بشكل دقيق مع قياسات بروتين بول 24 ساعة.

**اعتلال الشبكية.** يرتبط وجود وشدة اعتلال الشبكية السكري مع العمر عند التشخيص ومدة الإصابة بالداء السكري. حيث أن 100٪ من مرضى T1DM و60-80٪ من مرضى T2DM يصابون بها خلال 20 سنة. وتعتبر السبب الأكثر شيوعاً للعمى بين عمر 20-74سنة في البلدان المتطورة. كما أن حوالي 25٪ من مرضى T2DM توجد لديهم دلائل على اعتلال الشبكية عند وضع تشخيص الداء السكري. وتتزايد نسبة حدوث هذا الاختلاط عند الأمريكيين من أصل مكسيكي ومن أصل أفريقي.

يعتبر اعتلال الشبكية السكري حالة متطورة ذات شدة متزايدة، تتسارع مع سوء ضبط سكر الدم. وتتألف حالة اعتلال الشبكية غير التكاثري nonproliferative أو ذو الخلفية من زيادة نفوذية الشعريات وتوسع الوريدات ووجود أمهات دم مجهرية (توسعات بؤرية كييسية مغزلية الشكل في جدران الأوعية تنتج عن فقدان النسيج الداعم حول الخلايا وإغلاق الشعريات الشبكية بنقص التروية). في هذه المرحلة، تظهر نزوف عميقة في الشبكية كنقط، في حين أن نزوف طبقة الليف العصبي الأكثر سطحية تكون خطية أو تشبه ألسنة اللهب أو اللطخات. يؤدي تسرب البلاسما عبر جدران الأوعية النفوذة وناقصة التروية إلى تشكيل نتحات قاسية حيث يمتص الماء تاركاً توضعات صفراء من البروتينات والشحوم. قد تكون هذه التوضعات موجودة في أية مرحلة من اعتلال الشبكية السكري. وتعكس تجمعات النتحات القاسية ضمن نمط دائري (circinates) وجود وذمة شبكية تدفع هذه النتحات نحو المحيط. وعندما تحيط هذه النتحات باللطخة، تؤدي إلى تأكيد وذمة اللطخة (اعتلال اللطخة maculopathy)، وهي حالة مهددة للبصر تحتاج تدخلاً عاجلاً.

يؤدي الانسداد الوريدي الشبكي إلى حدوث عرى وريدية وخرزات وإعادة تضاعف. وتنجم الشذوذات الوعائية الصغرى داخل الشبكية (والتي هي شعريات متوسعة شاذة ضمن الشبكية) عن انسداد شعري منتشر. وتؤدي الاحتشاءات المجهرية الشبكية السطحية إلى حدوث تنخر ناقص الأكسجة في ألياف العصب الشبكي وتظهر بشكل بقع بيضاء تشبه القطن الطبي ذات حواف غير منتظمة. وهذه التبدلات تميز التحول السيئ لاعتلال الشبكية نحو المرحلة قبل التكاثرية. وتؤدي حالة نقص الأكسجة ونقص التروية التي تعكسها هذه التبدلات إلى تحرير العديد من عوامل النمو الوعائية، التي تؤدي إلى تطور أوعية جديدة (إعادة بناء أوعية جديدة neovascularization) على الشبكية أو القرص البصري أو القزحية (التهاب القزحية المحمر rubeosis iridis). وتعتبر مثبطات البروتين كيناز-c (والتي تكبح إنتاج عوامل النمو البطانية الوعائية) مفيدة بشكل فعال. تسمى هذه المرحلة اعتلال الشبكية التكاثري proliferative، وتتميز أيضاً بالتندب. تكون الأوعية الجديدة هشة جداً وتمتد عبر الغشاء المحدد الداخلي، حيث تتوضع بين الشبكية والخلط الزجاجي vitreous، أو تلتصق مع الخلط الزجاجي وتمتد داخله. يؤدي النزف ضمن المسافة حول الشبكية (تحت نظير الزجاجي subhyaloid) إلى نزف بشكل القارب. يمكن للنزف المفاجئ من أوعية جديدة ضمن الخلط الزجاجي أن يؤدي إلى حدوث فقدان مفاجئ للبصر. كما أن تشكيل أوعية جديدة والتليف في زاوية الحجرة الأمامية يمنع النزح الطبيعي للماء العيني ويؤدي إلى حدوث زرق جديد الأوعية neovascular glaucoma، ويحدث عين مؤلمة عمياء. يؤدي انكماش وتراجع الخلط الزجاجي عن الشبكية (والذي يحدث مع تقدم العمر) أحياناً إلى حدوث نزف من التشكلات الوعائية الجديدة، والشد على الشبكية من النسيج الليفي المرافق. ويمكن أن يؤدي التكاثر الإضافي للنسيج الليفي إلى شد على الالتصاقات الشبكية مع فقدان للبصر، وغالباً ما يتوضح بإصابة اللطخة.

يحدث التطور الباكر للساد الشيخي senile cataracts لدى مرضى الداء السكري. وتتطور بقع تشبه الثلج المتساقط على العدسة لدى مرضى أصغر سناً، خاصة خلال فترات السيطرة الضعيفة على سكر الدم. ويستطب التحويل إلى طبيب عينية بغية تطبيق معالجة عاجلة بلازر الأرغون لدى مرضى اعتلال الشبكية قبيل التكاثري. ويمكن لهذه المعالجة أن تنقذ البصر. ويمكن إجراء قطع زجاجي Vitrectomy لدى المرضى المصابين بنزف زجاجي شديد طويل الأمد غير متراجع أو عندما تؤدي اتصالات شبكية مشدودة جديدة إلى التأثير على اللطخة أو تترافق مع انفصال شبكية retinal tear.

يجب إجراء فحص سنوي مفصل لقعر العين من قبل طبيب عينية لدى جميع مرضى الداء السكري، يبدأ بعد 5 سنوات من تشخيص T1DM لدى المرضى. إن تحسين السيطرة على سكر الدم يمكن أن تزيد من سوء اعتلال الشبكية بشكل مؤقت، قبل أن تحسنه في النهاية ولفترة طويلة.

**الاعتلال العصبي.** تزداد نسبة إصابة الجهاز العصبي عند المرضى السكريين مع تزايد مدة المرض وتتأثر بدرجة السيطرة على سكر الدم (تحدث لدى ما يقارب 70٪ من المرضى السكريين). ويمكن أن تصيب أي جزء من الجهاز العصبي المحيطي أو الذاتي. ويعتبر الاعتلال العصبي المحيطي العديد أكثرها شيوعاً. تعكس هذه الإصابة عادة

اعتلال أعصاب متعددة حسية بشكل أساسي (مع أو بدون إصابة حركية) قاصية متناظرة ثنائية الجانب، مع حدوث ما يسمى بتوزع القفاز والجورب glove & stocking. ويتطور هنا الألم والتنميل وفرط الحساسية وتشوش الحس إلى فقدان حسي كامل. تؤدي هذه الحالة (بالاشتراك مع فقدان الحس العميق) إلى مشية شاذة، مع تكرار الرضوض والكسور التي تصيب عظام الكاحل، مؤدية أحياناً إلى تطور ما يسمى مفاصل شاركو Charcot. تؤدي هذه التبدلات إلى تطبيق ضغوط غير طبيعية على القدم، والتي تؤدي (مع ضمور الأنسجة الرخوة المرتبط بالقصور الشرياني المحيطي) إلى تشكل قرحات القدم والتي يمكن بدورها أن تتطور نحو التهاب العظم والنقي osteomyelitis وللوات. يعتبر من الضروري جداً إجراء فحص عصبي نظامي مفصل لدى جميع المرضى. من أجل استبعاد الفقدان الباكر للمس الخفيف (باستخدام خيط 5.07 مكغ أحادي النسيلة) والمنعكسات وحس الاهتزاز. من الصعب جداً معالجة الاعتلالات العصبية المؤلمة، ورغم أنها تحدد نفسها بنفسها، إلا أنها قد تستمر لسنوات. ويجب أن تكون السيطرة الجيدة على سكر الدم هدفاً أساسياً. يمكن بدء التسكين بالأسبرين والأسيتامينوفين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية قبل وصف الكودئين والأدوية المسببة للإدمان مثل البنتازوسين أو المركنات. كما أن مضادات الاختلاج (مثل الفينيتوئين والكاربامازبين والغاباتنتين) ومضاد الاكتئاب (الأميتريبتيلين) يمكن أن تؤمن تخفيفاً معتدلاً. قد يستجيب الألم الحارق لتطبيق مرهم كابسايسين موضعياً. إن استخدام الجلد البلاستيكي (شرائط Opsite) والتحريض العصبي عبر الجلد والحصار العصبي قد تكون مفيدة في الألم المزمن أحياناً.

تتظاهر اعتلالات الأعصاب الوحيدة عادة بشكل حاد، وقد تصيب أي عصب في الجسم، وعادة ما تحدد نفسها بنفسها. وتكون الأعصاب القحفية المصابة بهذه الحالة هي (بدءاً من الأكثر شيوعاً) هي الثالث، السادس، الرابع. تشكل الاعتلالات الجذرية radiculopathies متلازمات حسية مؤلمة تصيب واحد أو أكثر من الأعصاب الشوكية (عادة في الصدر أو البطن) وتحدد نفسها بنفسها. يؤدي الضمور العصبي السكري diabetic amyotrophy إلى حدوث ضمور عضلي وضعف غالباً ما يصيب عضلات الفخذ الأمامية والمثلث الحوضي، وقد تحدد نفسها بنفسها أيضاً، وتزول بعد عدة شهور.

توجد معالجات حديثة فعالة للاعتلال العصبي المحيطي السكري تتضمن مثبطات ألدوز ريدوكتاز (تثبط الفعالية الزائدة لسبيل البوليول)، والأمينوغوانيدين (تثبط تشكيل AGEs)، وحمض غاما لينوليك (التعويض مطلوب بسبب ضعف الإنتاج)، ومضادات الأكسدة (حمض ألفا - ليبويك)، وموسعات الأوعية وعامل النمو العصبي البشري المعاوض.

هنالك العديد من تظاهرات الاعتلال العصبي الذاتي الذي يصيب الجهاز الودي و/أو نظير الودي. وأكثر هذه التظاهرات شيوعاً هي التي تصيب السبيل الهضمي، وتؤدي إلى اضطراب حركية المعدة (30-50%) وخزل معدي مع تأخر الإفراغ، وإمساك، وإسهال (عادة ليلي). كثيراً ما يؤدي اضطراب حركية المعدة gastric dysmotility إلى فرط في سكر الدم وقد يكون هو نفسه ناجماً عن فرط سكر الدم، حتى لدى الأشخاص غير السكريين. يجب كسر هذه الحلقة عن طريق معالجة فرط سكر الدم و/أو اضطراب الحركية. قد يستجيب الخزل المعوي gastroparesis للمعالجة بالميتوكلوبراميد أو الإريترومايسين (في فرط النمو الجرثومي). يمكن أن يستجيب الإسهال إلى اللوبيراميد أو الديفينوكسيلات والأتروبين. يمكن علاج هبوط التوتر الانتصابي بالانتباه إلى عوامل ميكانيكية مثل رفع رأس السرير والنهوض التدريجي من وضعية الاستلقاء إلى الوقوف، واستخدام الجوارب الداعمة، وقد يفيد استعمال الفلدروكورتيزون أحياناً. يمكن لاضطرابات النظم القلبي أن تسبب الإغماء والتوقف القلبي التنفسي. وتتظاهر إصابة المثانة باحتباس أو عدم استمساك البول. ولدى الرجال، تكون سوء وظيفة الانتصاب متعددة العوامل وقد تكون أيضاً مرتبطة بالقصور الوعائي أو التسريب الوريدي. يعتبر التهيج الجنسي هي المشكلة الرئيسية في سوء الوظيفة الجنسية لدى النسوة المصابات بالسكري.

## القدم السكرية:

تعتبر العناية بالقدم لدى مرضى الداء السكري مسألة هامة جداً، لمنع تشكل قرحات القدم والبتر. وتتضمن عوامل الخطورة كلاً من اعتلال الأعصاب القاصية العديد المتناظر، القصور الشرياني المحيطي، مناطق زيادة الضغط، تحدد حركة المفصل والتشوهات العظمية، البدانة، فرط سكر الدم المزمن. ويشمل تثقيف المرضى حول العناية بالقدم النصح بفحص القدم يومياً، وارتداء الأحذية المناسبة، وتجفيف وقص الأظافر، واستشارة خبير بالأقدام عند الضرورة. إن الكشف والعلاج الباكر للبثرات والقرحات والرض والتهاب الهلل يمكن أن يمنع تطورها إلى التهاب عظم ونقي وبترها. وتتضمن معالجة القرحات إجراء التنضير والصادات وعوامل تحريض النمو وإنقاص الوزن المحمول (رفع الطرف، العكازات) وتحسين التروية الشريانية (جراحياً و/أو دوائياً).

## الاختلاطات الوعائية الكبيرة:

تشمل الآفات القلبية الوعائية والدماغية الوعائية كلاً من ارتفاع الضغط الشرياني، ونقص التروية والاحتشاء القلبي، ونوب نقص التروية الدماغية العابر والصدمة، والداء الوعائي المحيطي. إن حوالي 70-80% من مرضى الداء السكري يموتون بسبب حادث وعائي كبير. إن خطورة مثل هذا الحادث (<20% خلال 7سنوات) لدى المرضى السكريين تكون مساوية للخطورة لدى الأشخاص غير السكريين المصابين بآفة قلبية وعائية مثبتة (مثلاً بعد الاحتشاء القلبي). وتكون إمراضية تشكل التصلب العصيدي atherosclerosis (والذي أصبح يعرف بشكل متزايد على أنه داء التهابي) والخثار الوعائي vascular thrombosis لدى المرضى السكريين مشابهة لتلك الموجودة لدى الأشخاص غير السكريين، مع تسارع واضح جداً لدى السكريين. تؤدي السيطرة المحكمة على الغلوكوز (بما فيها الفترة بعد الاحتشاء) إلى تحسن واضح في الآفة القلبية الوعائية. وتملك النسوة المصابات بالداء السكري نفس أنماط الخطورة لدى الرجال في جميع الأعمار. ويعتبر كل من ارتفاع الضغط الشرياني (50% من مرضى T2DM) واضطراب شحوم الدم (40% من مرضى T1DM عند التشخيص) والبدانة وفرط سكر الدم والتدخين عوامل خطورة رئيسية.

لدى الأشخاص المصابين بالسكري، تكون الخطورة بسبب ارتفاع الضغط أكبر من الخطورة بسبب فرط سكر الدم. يجب تطبيق معالجة هجومية لارتفاع الضغط تؤدي إلى خفضه حتى 80/130 ملمز. ويفضل البدء بمثبطات ACE أو ARB، بغرض حماية الكلية بشكل فعال. ويمكن استخدام جميع الأصناف الدوائية الخافضة للضغط الأخرى، بما فيها حاصرات بيتا الانتقائية، والتي يمكن أن تستخدم أيضاً في منع التطور الثانوي نحو الاحتشاء القلبي. يمكن لحاصرات بيتا أن تزيد من شدة نقص سكر الدم عبر تثبيط حل الغليكوجين وتركيب الغلوكوز، وقد تخفي الأعراض والعلامات المنذرة لنقص سكر الدم عبر تخفيف الاستجابة الأدرينرجية لنقص سكر الدم. لكن هذه التأثيرات

الجانبية الفعالة لحاصرات بيتا لدى مرضى الداء السكري لم تشاهد بشكل ثابت ودائم في الممارسة السريرية. ويحتاج معظم مرضى ارتفاع الضغط إلى معالجة خافضة للضغط مشتركة تستخدم (بشكل وسطي) ثلاث عناصر مختلفة.

تكون الحالة قبيل التخثر للدم لدى مرضى الداء السكري ناجمة عن فرط حساسية الصفيحات لخواص التراص التي يحدثها الترومبوكسان (الذي يتركب بشكل زائد) بالإضافة إلى اضطراب انحلال الفيبرين (راجع المتلازمة الاستقلابية سابقاً). ويستطب استخدام الأسبرين منخفض الجرعة (81–162 ملغ/يوم) كوقاية أولية لدى مرضى الداء السكري الذين يكونون ذوي خطورة عالية للإصابة بآفة قلبية وعائية، بالإضافة إلى وقاية ثانوية لدى المرضى الذين لديهم دلائل واضحة على وجود آفة تصيب وعاء كبير. كما أن إيقاف التدخين وتدبير البدانة واضطراب شحوم الدم وارتفاع الضغط وفرط سكر الدم، مع بدء رياضة آمنة، كل ذلك ينقص من خطورة وشدة الداء الوعائي الكبير. إن تعديل نمط الحياة هو التداخل العلاجي الوحيد الأكثر أهمية في تعديل المقاومة للأنسولين والسيطرة على غلوكوز الدم وبالتالي السيطرة على الخطورة القلبية الوعائية. وتعتبر السيطرة على سكر الدم عاملاً أكثر أهمية في آفات الأوعية المجهرية مقارنة مع آفات الأوعية الكبيرة.

## الشفاء والوقاية من الداء السكري

إن مفاهيم الوقاية والشفاء والمعالجة في الداء السكري كلها جزء من سلسلة متصلة دون حدود مطلقة. ويعتمد تأثير كل تداخل على النقطة الزمنية التي أجري فيها العمل.

يعتبر الشفاء من الداء السكري أمراً ممكناً في ظروف خاصة عبر تعويض الأنسولين، خاصة في T1DM. أما في T2DM، تؤدي السببية متعددة العوامل إلى منع حدوث شفاء بسيط عبر تعويض الأنسولين. قد يتم تعويض الأنسولين من مصدر خارجي (حقن، مضخة أنسولين، عروة مفتوحة أو مغلقة [معثكلية صنعية]) أو من مصدر داخلي (زراعة المعثكلة أو جزر لانغرهانس أو خلايا بيتا) أو من معالجة مورثية بالأنسولين.

تشكل الوقاية البدئية من الداء السكري الهدف المقدس لأبحاث الداء السكري. ورغم أنها ما تزال محدودة، إلا أن تحسن القدرة على التنبؤ بحدوث الداء السكري من النمط 1 و2 لدى زمر معينة منتقاة عالية الخطورة أدى إلى تطوير العديد من التجارب السريرية المنفصلة والعالمية لدراسة دور إعطاء معالجات معينة للأشخاص اللاعرضيين عاليي الخطورة في منع ظهور كلا النمطين من السكري لديهم. عند الأشخاص عاليي الخطورة للإصابة بالـ T1DM، تشتمل عملية منع أو تبديل الحدثية المناعية الذاتية على تجنب البروتينات البقرية السليمة، واستخدام النيكوتين أميد، والمتواسطات المناعية، وإعطاء الأنسولين وريدياً وفموياً. وحتى الوقت الحاضر لم تثبت أي من هذه المقاربات نجاحاً. لقد ركزت الوقاية من T2DM لدى الأشخاص عاليي الخطورة (قبيل السكري، قبيل GDM، PCOS [الجدول 68–1]) على تعديلات نمط الحياة، من أجل زيادة الرياضة وتحسين التغذية الصحية والسيطرة على الوزن. وقد أثبتت هذه المقاربة نجاحاً كبيراً في إنقاص نسبة حدوث T2DM بأكثر من 58٪ مقارنة مع إنقاص بحوالي 31٪ بعد استخدام المعالجة الدوائية (خصوصاً الميتفورمين). ويتم حالياً أيضاً استقصاء المعالجة الدوائية الهادفة إلى إنقاص المقاومة للأنسولين وتحسين وظيفة الخلية بيتا، والتي تتضمن استخدام خافضات السكر الفموية المتوافرة حالياً.

لقد تم سابقاً مناقشة الوقاية الثانوية من تطور حدوث اختلاطات الداء السكري، والوقاية الثالثية من تطور الاختلاطات الحادثة إلى آفة نهائية المرحلة.

### آفاق مستقبلية

- التحسينات في مجال الزرع، خيار مصدر الأنسولين الخلوي، المعالجة المناعية الفعالة غير السامة المعاكسة للرفض، مظاهر تقنية.
- جهاز تسليم الأنسولين وتحسس غلوكوز الدم ذو العروة المفتوحة القابل للزرع، معثكلة صنعية.
- حساسات الغلوكوز المستمرة غير الجارحة.
- صيغ جديدة لمماثلات الأنسولين وطرق مبتكرة لتسليمها، بما فيها الاستنشاق، والأقراص الفموية، والبخاخ الفموي.
- تحسينات برامج المسح لكشف الأشخاص ذوي الخطورة العالية للإصابة بالداء السكري (بما فيها العوامل المورثية)، وخطط علاجية فعالة للوقاية، بما فيها لقاحات وببتيدات مبتكرة.
- معالجات مبتكرة تستهدف أجزاء استقلابية مفردة أو متعددة (الببتيد 1 الشبيه بالغلوكاكون، وعديد الببتيدات الموجه للأنسولين المعتمد على الغلوكوز) وخطط علاجية نوعية للوقاية من اختلاطات الداء السكري وعلاجها.

XI

# الفصل 69

# نقص سكر الدم

## تعاريف:

يعرف نقص سكر الدم hypoglycemia بأنه قياس تركيز للغلوكوز في الدم أقل من الطبيعي. يتم الحفاظ على غلوكوز البلاسما ضمن أسس يومية ضمن مجال ضيق بين 72-144 ملغ/دل (4 8 ممول/ل) بتأثير عدة عوامل هرمونية وعصبية. ويمكن أن يؤدي فشل أي من هذه الآليات المنظمة لغلوكوز الدم إلى حدوث نقص سكر الدم. إن نقص سكر الدم الهام سريرياً نادر الحدوث ويقوم على إظهار ثلاثية ويبل whipple triad. وهي أعراض وعلامات نقص سكر الدم، مع وجود تركيز منخفض للغلوكوز في البلاسما (< 45 ملغ/دل)، والتي تزول فور استعادة المستوى الطبيعي للغلوكوز في البلاسما. إن وجود قيم منخفضة لغلوكوز المصل دون أعراض وعلامات أو العكس لا يشير إلى نقص سكر دم سريري.

## فيزيولوجية حركيات الغلوكوز

إن القيمة الطبيعية لمستويات الغلوكوز في البلاسما في حالة الصيام وقبل تناول الطعام تكون أقل من 110ملغ/دل (6.1 ممول/ل). بعد تناول الطعام، تحدث زيادة في تركيز الغلوكوز والأنسولين في البلاسما، وتتأثر هذه الزيادة بمحتويات الوجبة وحجمها والوقت أثناء اليوم. وتصل إلى القمة بعد ساعة لتعود إلى المستوى الطبيعي بعد 3-4ساعات. إن مستويات الغلوكوز في المصل بعد ساعتين من الوجبة يجب أن لا تتجاوز 140ملغ/دل (7.8 ممول/ل). وتشتمل الحالة ما بعد الطعام على 4-5ساعات الأولى بعد تناول الوجبة. يعتبر الأنسولين هرموناً مسيطراً. يقوم بتثبيط إنتاج الغلوكوز كبدياً، ويحرض خزن الغليكوجين، كما يحرض الاستهلاك خارج الكبدي للغلوكوز. وتبقى حالة بعد الامتصاص عادة 4-5ساعات بعد الوجبة.

تحدث الاستجابة لمستويات غلوكوز الدم المنخفضة (التنظيم المعاكس للغلوكوز counter regulation) على عدة مستويات. حيث يقوم الجهاز العصبي المركزي بعد اكتشافه لمستويات سكر الدم المنخفضة بتحريض الوطاء والنخامى على إفراز هرمون النمو وموجهات القند الكظرية. تتحرر الكاتيكول أمينات (خاصة الأدرينالين) من اللب الكظري، ويتحرر الكورتيزول من القشر الكظري. ينخفض إفراز الأنسولين ويتزايد إنتاج الغلوكاكون كتأثير مباشر لانخفاض تركيز غلوكوز الدم على الجزر المعثكلية وكذلك استجابة للتحريض العصبي المركزي المنشأ. ومن ضمن الهرمونات الأربعة المشتركة في التنظيم المعاكس للغلوكوز (الغلوكاكون، والأدرينالين، ، هرمون النمو، والكورتيزول). يعتبر الغلوكاكون هو الأكثر أهمية في الاستجابة الحادة لنقص سكر الدم. وهو يؤثر بسرعة في زيادة إنتاج الغلوكوز كبدياً عبر حل الغليكوجين glycogenolysis (المصدر الرئيسي للغلوكوز الصيامي) وعبر تركيب غلوكوز جديد gluconeogenisis الذي يصبح أكثر أهمية بعد استنزاف مخازن الغليكوجين. لدى المرضى المصابين بال T1DM لأكثر من 3-5سنوات، تزول استجابة الغلوكاكون. يشكل الأدرينالين أيضاً جزءاً من الاستجابة الهرمونية السريعة في التنظيم العكسي في نقص سكر الدم ويلعب دوراً رئيسياً عندما يحل محل زوال استجابة الغلوكاكون لدى مرضى T1DM. كذلك يزول تأثير الأدرينالين في الاستجابة لنقص سكر الدم بعد 10-15سنة من التشخيص لدى حوالي 25٪ من مرضى الداء السكري. يقوم الأدرينالين بتثبيط إفراز الأنسولين، وبالتالي يثبط قنص الغلوكوز من العضلات. ويقوم بتحريض حل الغليكوجين وحل الشحوم، وتقوم الزيادة الناتجة في الحموض الدسمة الحرة FFAs بدور محرض في تركيب الغلوكوز كبدياً. تتميز الاستجابة المتأخرة لنقص سكر الدم بهرمون النمو والكورتيزول (2 - 3ساعات)، حيث يقومان بتعزيز تأثير الغلوكاكون ويعاكسان تأثير الأنسولين عبر تسريع تركيب الغلوكوز الكبدي وتثبيط استخدام الغلوكوز عضلياً وتحريض حل الشحوم وتشكيل الكيتون وحل البروتينات. وفي حالة نقص سكر الدم طويل الأمد، يستجيب الكبد بحد ذاته عبر تنظيم ذاتي مؤدياً إلى زيادة في إنتاج الغلوكوز.

## أعراض وعلامات نقص سكر الدم

تظهر أعراض وعلامات مختلفة لنقص سكر الدم خلال عتبات مختلفة لمستوى غلوكوز الدم، وذلك استجابة لآليات مختلفة. ويمكن تقسيم ذلك إلى عصبية المنشأ neurogenic (زيادة فعالية الجهاز العصبي الذاتي)، وأخرى ناشئة عن نقص سكر الجهاز العصبي neuroglycopenic (تثبيط فعالية الجهاز العصبي المركزي) (الجدول 69-1). ويمكن أن تختلف الأعراض والعلامات بين المرضى، لكنها تكون ثابتة لنفس المريض. قد تنشأ حالة تكيف مع نقص سكر الدم بسبب إعادة ترتيب عتبات سكر الدم. قد يعاني مرضى الداء السكري من عدم الانتباه لنقص سكر الدم، وذلك قد يؤدي إلى نتائج خطيرة. إن غياب الأعراض والعلامات المنذرة ينجم عن الفقدان المتزايد لاستجابات الغلوكاكون والأدرينالين مع الوقت و/أو تخفيض عتبات سكر الدم بالمعالجة الشديدة و/أو نوب نقص سكر الدم المتكررة، وسوء الوظيفة الذاتية الناجم عن الإصابة السكرية. وعادة ما تكون الاستجابة المتأخرة لكل من الكورتيزول وهرمون النمو متأخرة جداً لمنع نقص سكر الجهاز العصبي.

يعتمد تمييز مستوى غلوكوز الدم الطبيعي على الظروف، وجنس المريض، والعينة المختبرة (شريانية، وريدية، شعرية) ونسبة الدم الكامل إلى البلاسما أو المصل. وتعتبر العينة الوريدية هي العينة المختبرة عادة، ويكون مستوى الغلوكوز فيها عادة أكبر بحوالي 15٪ من مستواه في الدم الكامل. عادة ما يستخدم مرضى الداء السكري الدم الشعري الكامل في المراقبة اليومية الذاتية لسكر الدم. وهنالك بعض الأجهزة الجديدة الحساسة لسكر الدم تستخدم السائل الخلالي كعينة. إن

**الجدول 69-1: أعراض وعلامات نقص سكر الدم**

| |
|---|
| **عصبية المنشأ** |
| التعرق/ الشحوب |
| تسرع القلب وارتفاع الضغط |
| الخفقان |
| الارتعاش/ الرجفان |
| العصبية/القلق |
| الاستثارة |
| الوخز/ التنميل (الفم والأصابع) |
| الجوع |
| الغثيان/الإقياء. |
| **ناجمة عن نقص سكر الجهاز العصبي** |
| الحرارة/الضعف |
| الصداع |
| التعب/الدوخة |
| الإغماء/ الدوار |
| اضطراب الرؤية |
| البلادة العقلية/ الاضطراب |
| التصرف غير الطبيعي |
| العته |
| الاختلاجات |
| السبات |

القيم الطبيعية للغلوكوز في البلاسما أثناء الصيام تختلف بين الرجال والنساء، حيث أنها تبلغ عند الرجال 55ملغ/دل (3.1ممول/ل) بعد صيام 24ساعة وتصل إلى 50ملغ/دل (2.8ممول/ل) بعد صيام ساعة و72ساعة، في حين أنها عند النساء قبل سن اليأس تصل إلى مستويات منخفضة تبلغ 35ملغ/دل (1.9 ممول/ل) بعد صيام 24ساعة دون ظهور أعراض نقص سكر الدم. إن القيم بعد الوجبات تختلف في المعدل الطبيعي (انظر سابقاً). إن الجهد لدى الأشخاص الأصحاء عموماً لا يؤدي إلى انخفاض مستويات سكر الدم. ينشأ التأكيد على نقص سكر الدم كما يبدو من تأثيراته المخربة للدماغ المحتملة. لا يستطيع الجهاز العصبي المركزي تركيب الغلوكوز أو خزن ما يكفي من الغليكوجين لأكثر من دقائق قليلة. ولا يستطيع الدماغ استعمال FFAs كمصدر للطاقة، كما أن الأجسام الكيتونية (التي تنتج فيما بعد) لا تفيد في نقص سكر الدم الحاد. وحيث أن الغلوكوز هو الوقود الاستقلابي المسيطر في الجهاز العصبي المركزي، يمكن لهبوط سكر الدم المميز ان يؤدي إلى حدوث قصور دماغي حاد و/أو دائم، وإذا استمر قد يؤدي إلى موت الدماغ.

## عتبات سكر الدم

على الرغم من المعدلات الطبيعية المذكورة سابقاً، إلا أن عتبات سكر الدم المذكورة في هذا المقطع تستخدم في الممارسة العامة. إن هبوط تراكيز غلوكوز البلاسما يؤدي إلى بدء مجموعة متسلسلة من الحوادث. وضمن المجال الفيزيولوجي للغلوكوز البلاسمي، يؤدي انخفاض الغلوكوز إلى أقل من 81-83ملغ/دل (4.5-4.6ممول/ل) إلى خفض إفراز الأنسولين. وعند مستويات أقل من المجال الطبيعي (65-68 ملغ/دل = 3.6-3.8ممول/ل). يبدأ إفراز الهرمونات المنظمة بشكل معاكس للأنسولين، حيث يتم إفراز الغلوكاكون والأدرينالين عند قيمة 68ملغ/دل، وهرمون النمو عند قيمة 67ملغ/دل، والكورتيزول عند قيمة 58ملغ/دل (3.2ممول/ل). وتكون عتبة سكر الدم المناسبة لظهور أعراض نقص السكر حوالي 54ملغ/دل (3ممول/ل)، ولاضطراب الإدراك حوالي 47ملغ/دل (2.6ممول/ل). تختلف عتبات سكر الدم هذه في الاستجابة لمستوى السيطرة على الغلوكوز، خاصة لدى مرضى الداء السكري. حيث أن الداء السكري غير المنضبط مع فرط سكر دم مستمر يؤدي إلى ارتفاع عتبات الغلوكوز، في حين تشاهد عتبات منخفضة بعد نوبة وحيدة أو متعددة لنقص سكر الدم. ولدى بعض الأشخاص، قد لا تشاهد أعراض هامة لقصور الجهاز العصبي المركزي حتى يصل تركيز غلوكوز البلاسما إلى 20ملغ/دل، لأن هؤلاء الأشخاص يتمتعون بزيادة معاوضة في جريان الدم المخي.

## التصنيف السريري لنقص سكر الدم

يحدث نقص سكر الدم بشكل آكثر شيوعاً كتأثير جانبي لمعالجة الداء السكري، ويترافق عادة مع إصابة الاستجابات التنظيمية المعاكسة للأنسولين. يحدث نقص سكر الدم الشديد عند حوالي 25٪ من مرضى الداء السكري، وكثيراً ما يكون مرافقاً للمرضى الشباب وانخفاض HbH1c، والداء السكري قصير الأمد، أو قبل نوبة نقص سكر دم شديد. ويكون أكثر شيوعاً (<60٪) خلال النوم. تزداد نسبة حدوثه مع محاولات الوصول إلى حالة سكر الدم السوي عبر السيطرة المحكمة على تراكيز الغلوكوز، حيث آن 65٪ من مرضى T1DM في دراسة السيطرة على الداء السكري واختلاطاته، و11٪ من مرضى T2DM في دراسة الداء السكري العشوائية في الملكة المتحدة، حدثت لديهم نوب نقص سكر الدم احتاجت إلى مساعدة من جهة أخرى بإعطاء المعالجة سواءً بالغلوكاكون عضلياً أو تحت الجلد أو إعطاء الغلوكوز وريدياً. تتضمن الأسباب الأخرى لنقص سكر الدم لدى مرضى الداء السكري كلاً من الجرعة الزائدة من الأنسولين أو محرضات إفراز الأنسولين الفموية، تأخر أو غياب الوجبات، الجهد (الفوري و/أو المتأخر لحوالي 24 ساعة) غير المعاوض (دون حريرات داعمة أو خفض في جرعة الأنسولين). يحدث نقص سكر الدم الليلي nocturnal hypoglycemia لدى حوالي 50٪ من المرضى الذين يتلقون الأنسولين، ويتظاهر بالتعرق الليلي والشخير والأحلام المفعمة بالحيوية والنوم العميق. إن الحساسية العظمى للأنسولين عند الساعة 2-3 ليلاً يمكن أن تتزامن مع قمة تأثير الأنسولين الخارجي. وتشمل المعالجة عادة تبديل واحد أو أكثر مما يلي: توقيت إعطاء الأنسولين متوسط التأثير من العشاء إلى وقت النوم، جرعة الأنسولين، نمط الأنسولين (مثلاً glargine)، نمط إعطاء الأنسولين (مضخة أنسولين)، وقت الوجبة، تركيب الوجبة. كما يمكن إضافة وجبة سريعة واستخدام حبيبات النشاء غير المطبوخ.

إن المناقشة التالية تلخص الأسباب المختلفة لنقص سكر الدم التي تظهر في الجدول 69-2.

### نقص سكر الدم الصيامي (بعد الامتصاص)

تنجم هذه الحالة عن عدم التوازن بين إنتاج الغلوكوز الكبدي (ينخفض) واستهلاك الغلوكوز المحيطي (يزداد).

**الجدول 69-2: التصنيف السريري لنقص سكر الدم**

**نقص سكر الدم الصيامي (بعد الامتصاص)**
**الأدوية**
**الأنسولين، السلفونيل يوريا، الميغليتينيدز، الكحول**
**حاصرات بيتا الأدرينرجية (غير انتقائية)**
**الكوينين، البنتاميدين**
**الساليسيلات، السلفوناميدات**
**أدوية أخرى.**
**آفات حرجة**
**قصور كبدي، كلوي، قلبي.**
**قصور كظري**
**خمج أو صدمة**
**سوء تغذية أو قمه عصبي**
**عوز هرموني**
**قصور نخامي (هرمون النمو)**
**قصور كظري ( الكورتيزول)**
**عوز الكاتيكول أمينات (الأدرينالين)**
**عوز الغلوكاكون**
**فرط أنسولين الدم داخلي المنشأ**
**آفات خلايا بيتا المعثكلية:**
**ورمية (ورم مفرز للأنسولين)**
**غير ورمية**
**محرضات إفراز خلايا بيتا ( السلفونيل يوريا، الميغليتينيدز)**
**نقص سكر الدم المناعي الذاتي**
**أضداد ذاتية للأنسولين**
**أضداد ذاتية لمستقبلات الأنسولين**
**أضداد خلايا بيتا في الجزر ؟**
**داء أديسون**
**إفراز الأنسولين الهاجر (نادر)**
**فرط أنسولين الدم خارجي المنشأ**
**نقص سكر الدم عند الرضع والأطفال**
**أورام خارج خلايا بيتا**
**نقص سكر الدم الارتكاسي (بعد الوجبة)**
**نقص سكر الدم الهضمي**
**نقص سكر الدم مجهول السبب (الوظيفي)**
**عوز أنزيمي خلقي لدى البالغين**
**عدم تحمل الفركتوز الوراثي**
**الغالاكتوزيميا**

## الأدوية

تعتبر أدوية الأنسولين والسلفونيل يوريا، الميغليتينيدز والكحول أكثر الأسباب شيوعاً لنقص سكر الدم الصيامي. ويشكل الأنسولين سبباً كثير التمييز في نقص سكر الدم أثناء معالجة الداء السكري. ينجم نقص سكر الدم الصنعي factitious عن استخدام الأنسولين بين الأشخاص مع أو بدون داء سكري ويمكن كشفه من ارتفاع مستويات الأنسولين دون ارتفاع مستويات الببتيد C .

يكثر حدوث الجرعة الزائدة من السلفونيل يوريا لدى المرضى المسنين الذين يأخذون عناصر عالية الفعالية وطويلة الأمد مثل الكلوبروباميد أو الغليبوزيد. وعادة ما تكون غير مقصودة، لكنها تكون أحياناً مقصودة (صنعية)، ويمكن تحديدها من قياس مستويات السلفونيل يوريا في المصل أو البول. وبسبب آلية عمل السلفونيل يوريا (محرضة لإفراز الأنسولين)، ترتفع مستويات الأنسولين والببتيد C. يجب عدم تخريج مرضى نقص سكر الدم المحدث بالسلفونيل يوريا من غرفة الإسعاف بعد تعديل مستويات الغلوكوز البلاسمية إلى الطبيعي لأن نقص سكر الدم ينكس فوراً كنتيجة لنصف العمر الطويل لهذه العوامل. والذي يمكن بدوره أن يكون أطول لدى المرضى المصابين بحالات مشاركة مثل القصور الكلوي. وقد نحتاج إلى معالجة مستمرة بالغلوكوز لعدة أيام قبل حل مشكلة نقص سكر الدم. لايتوقع أن يكون نقص سكر الدم الناجم عن العلاج بمركبات الميغليتينيدز أو الجرعة الزائدة بنفس الشدة كما في مركبات السلفونيل يوريا بسبب قصر أمد تأثير هذه المركبات.

يعتبر الإسراف في شرب الكحول بشكل مفرط سبباً شائعاً لنقص سكر الدم. ولدى مرضى الداء السكري المعالجين بالأدوية الفموية و/أو الأنسولين. يمكن أن يكون الإشراك مع الكحول أمراً خطيراً. قد يحدث نقص سكر الدم بعد عدة ساعات من تناول الكحول (صباحاً بعد الليلة السابقة). يؤدي الكحول إلى تثبيط تركيب الغلوكوز الجديد في الكبد، ويحدث نقص سكر الدم لدى المرضى ناقصي التغذية مع كحولية مزمنة. أو بعد عدة أيام من حفلة صاخبة لشرب الكحول مع حد أدنى من الوارد الطعامي (استنزاف مخازن الغليكوجين الكبدية).

قد تؤدي حاصرات بيتا الأدرينرجية غير الانتقائية إلى إحداث نقص سكر الدم لدى مرضى الداء السكري (خاص النمط 1) الذين لا يملكون استجابة طبيعية منظمة معاكسة بالغلوكاكون ويعتمدون على استجابة أدرينرجية لنقص سكر الدم. تؤدي معاكسات بيتا-2 الأدرينرجية إلى إخفاء الأعراض الأدرينرجية وتضعف الشفاء من نقص سكر الدم. كما تؤدي هذه العوامل أيضاً إلى إنقاص الاستجابة الحالة للغليكوجين في العضلات والتي تكون ناجمة عن الأدرينالين. إن الجرعات المنخفضة من حاصرات بيتا-1 الأدرينرجية الانتقائية لا تحدث هذه التأثيرات، إلا أن نوعيتها لا تكون كاملة في الجرعات العالية.

يؤدي البينتاميدين (خاصة عن طريق الحقن) إلى (عبر تدمير الخلايا بيتا) تحرير الأنسولين بشكل حاد وهبوط سكر الدم. بعد هذا الطور الحاد، تفشل الخلايا بيتا المدمرة في إنتاج الأنسولين، ويصبح فرط سكر الدم هو المسيطر. تؤدي الساليسيلات أحياناً لدى الأطفال إلى زيادة إفراز الأنسولين عبر تثبيط البروستاغلاندين. وقد يؤدي الكوينين إلى زيادة تحرير الأنسولين من المعثكلة.

## حالات مرضية حرجة

لدى مرضى المشافي، يعتبر استخدام الأدوية (خاصة الأنسولين) السبب الأكثر شيوعاً لنقص سكر الدم. وبعد ذلك يأتي قصور الأعضاء المفرد أو المتعدد (خاصة كبدي، كلوي، قلبي، كظري)، وسوء التغذية، والخمج، والصدمة. إن آلية نقص سكر الدم في كل حالة تكون متعددة العوامل وليست واضحة دوماً. إن الآفة أو القصور الذي يصيب عضواً ما قد يؤثر على آخر، ويؤدي إلى حدوث نقص سكر الدم، كما يشاهد في قصور القلب الأيمن الذي يؤدي إلى احتقان كبدي. ويؤدي القصور الكبدي إلى ضعف تركيب الغلوكوز الجديد بالإضافة إلى عدم القدرة على خزن وتحرير الغليكوجين. قد يؤدي القصور الكلوي إلى تطاول أمد نصف العمر الحيوي للعوامل الخافضة لسكر الدم (مثل السلفونيل

يوريا، والميفليتينيدز، والأنسولين). كذلك يلعب سوء التغذية أيضا دوراً رئيسياً في القصور الكلوي كسبب لنقص سكر الدم. ويمكن لأضداد الأنسولين والقصور الدرقي أن تؤخر تصفية الأنسولين وتزيد خطورة حدوث نقص سكر الدم. وفي القصور الكظري، قد يؤدي عوز الكورتيزول(الذي يدعم عادة تركيب الغلوكوز الجديد) إلى نقص سكر الدم. يترافق الخمج عادة مع زيادة في استهلاك الغلوكوز بشكل يتجاوز إنتاج الغلوكوز. وقد تترافق الملاريا الشديدة مع نقص سكر الدم الناجم عن زيادة استهلاك الغلوكوز من قبل خلايا الدم الحمراء المصابة بالطفيليات.

## الورم المفرز للأنسولين

يملك هذا الورم insulinoma النادر الذي يصيب الخلايا بيتا المعثكلية نسبة حدوث تبلغ 250000/1 مريض/سنة، ويكون أكثر شيوعاً لدى النساء (60٪). يحدث في جميع الأعمار، ويبلغ متوسط العمر عند التشخيص حوالي 50سنة في الحالات المفردة و23سنة في مرضى متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط I (8-10٪ من الحالات). وتكون معظم هذه الأورام سليمة (90-95٪)، ومفردة (93٪)، ومقتصرة على المعثكلة (99٪) وصغيرة (بمعدل 1 2سم). عادة تبقى هذه الأورام غير مشخصة أو تشخص خطأً (20٪) على أنها آفات نفسية أو عصبية لسنوات عديدة. إن فرط إفراز الأنسولين طويل الأمد (أو فرط الأنسولينوما) لا يستجيب عادة لخفض مستويات الغلوكوز في حالة الصيام، ويؤدي إلى نقص سكر دم مستمر. ويتميز هؤلاء المرضى بتناول الطعام بشكل متكرر من أجل معاكسة نقص سكر الدم وقد يكتسبون وزناً زائداً (20٪). ويؤدي التكيف مع نقص سكر الدم خلال الزمن إلى تظاهر أعراض نقص سكر الجملة العصبية بشكل اكثر شيوعاً من الأعراض ذات المنشأ العصبي. ويتميز معظم المرضى بنقص سكر الدم الصيامي (مستوى غلوكوز البلاسما أقل من 45ملغ/دل)، الذي يتظاهر بعد صيام لفترة 72ساعة (الجدول 69-3)، وارتفاع غير ملائم في مستوى أنسولين الدم والببتيد C ومستويات طلائع الأنسولين (< 20٪ من الأنسولين الكلي). كذلك يظهر بعض المرضى نقص سكر دم إرتكاسي. ينخفض اختبار التثبيط بالببتيد C (والذي يتم فيه تثبيط الببتيد C والأنسولين الداخلي المنشأ في الحالة الطبيعية بتسريب الأنسولين) بوجود ورم مفرز للأنسولين. لكن هذا الاختبار لا يجرى بشكل روتيني.

بعد التشخيص الكيميائي الحيوي لورم مفرز للأنسولين، ينصح عادة بإجراء استئصال جراحي من قبل جراح خبير، بغض النظر عن سلبية دراسات تحديد موضع الورم. يمكن إجراء دراسات تحديد موضع الورم باستخدام التصوير الطبقي أو الأمواج فوق الصوتية (بما فيها عبر التنظير الهضمي) أو التصوير بالرنين المغناطيسي أو تصوير شرايين الجذع الزلاقي أو تصوير شرايين الأبهر أو أخذ عينات وريدية من دم وريد الباب عبر الكبد، ولكنها قد تكون غير ناجحة بسبب صغر حجم هذه الأورام عموماً. وقد يكون المسح بالـ octreotide ناجحاً. وأثناء الجراحة، يتم إيجاد الأورام عادة باستخدام التصوير بالإيكو أثناء الجراحة أو جس المعثكلة. ويجرى أحياناً استئصال معثكلة قاصي إن لم يتم تحديد ورم خلال العمل الجراحي.

لدى المرضى غير الراغبين بالخضوع للجراحة، أو الذين ينتظرون الجراحة، أو الذين تفشل لديهم المعالجة الجراحية، يستطب اللجوء إلى المعالجة الطبية باستخدام الديازوكسيد (الذي يثبط إفراز الأنسولين) أو الـ octreotide. وتتضمن الأدوية الأخرى التي ترفع مستويات غلوكوز الدم كلاً من الفينيتوئين والكلوبرومازين والبروبرانولول والفيراباميل. يؤدي التسريب المستمر تحت الجلد للغلوكاكون إلى منع نقص سكر الدم. لدى مرضى الورم المفرز للأنسولين الخبيث، يمكن استخدام الستربتوزوتوسين، مع أو بدون دوكسوروبسين أو فلورويوراسيل.

## الأورام خارج الخلايا بيتا

قد ينجم نقص سكر الدم الصيامي عن عدد من الأورام النادرة خارج الخلايا بيتا. والعديد من هذه الأورام يكون كبيراً (حوالي 50٪) وبطيء النمو الميزانشيمي، والتي غالباً ما تكون خبيثة. إن أكثر من ثلث هذه الأورام تكون خلف البريتوان، وثلثها يكون داخل البطن، في حين أن الثلث المتبقي يكون داخل الصدر. تشمل الأورام الظهارية كلاً من سرطانة الخلية الكبدية (حوالي 25٪)، سرطانة قشرية كظرية (5-10٪)، أورام (كارسينوئيد) معدية معوية (5-10٪). تشكل اللمفوما حوالي 5-10٪ من الحالات. ولدى معظم المرضى، يكون فرط إنتاج عامل النمو المشابه للأنسولين IGF-II و(بشكل أكثر خصوصاً) IGF-II بشكله 'الكبير' غير مكتمل النضج، هو المسئول عن نقص سكر الدم، كنتيجة لتأثيرهما المشابه للأنسولين بشكل مباشر، بالإضافة على تثبيطهما للغلوكاكون وهرمون النمو وبالتالي مستويات IGF-I.

يقوم التشخيص على قاعدة نقص سكر الدم لدى مريض لديه ورم معروف أو ارتفاع في مستويات IGF-II. ويظهر اختبار الصيام لـ72 ساعة نقص سكر الدم مع التثبيط الملائم في مستوى الأنسولين والببتيد Cوطليعة الأنسولين. تتضمن المعالجة استئصال الورم. وإذا لم تكن المعالجة الجراحية ناجحة بشكل كامل، قد يفيد استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية.

**الجدول 69-3: بروتوكول إجراء اختبار صيام 72 ساعة**

1. يتم قبول المريض في المشفى. يبدأ الصيام بعد وجبة مسائية عند الساعة السادسة.
2. تراقب مستويات غلوكوز الدم بقياس مستوى الغلوكوز في السرير كل 4ساعات وعندما تظهر أعراض نقص سكر الدم. إن وجود الأجسام الكيتونية في البول يؤكد كون المريض صائماً.
3. عندما تتطور أعراض نقص سكر الدم بشكل مترافق بمستوى غلوكوز في الدم أقل أو يساوي 45ملغ/دل (مستوى الغلوكوز في البلاسما أقل أو يساوي 45 ملغ/دل)، قم برسم مخطط تشخيصي يتألف من تركيز غلوكوز البلاسما الصيامي ومستويات طليعة الأنسولين والببتيد C والأنسولين في المصل، وعينة مصلية لعوامل السلفونيل يوريا وعامل النمو المشابه للأنسولين من النمط I وII ( IGF-I وIGF-II) (يتم إرسال هذه الثلاث الأخيرة مرة واحدة خلال الصيام). يتم إنهاء الصيام عند هذا الحد.
4. بغياب نقص سكر دم موثق عند نهاية الـ72ساعة، يتم إنهاء الصيام. قد يؤدي تمرين عنيف لحوالي الساعتين إلى هبوط في مستوى غلوكوز الدم.
5. يتم إطعام المريض وجبة وتخريجه من المشفى.
6. عند توثيق نقص سكر دم مستمر شديد، قد يحتاج المريض إلى البدء بالدواء مثل الديازوكسيد، لمنع نوب أخرى من نقص سكر الدم مع تقدم العملية.

### الأضداد الذاتية ضد الأنسولين ومستقبلات الأنسولين

قد يكون نقص سكر الدم ناجماً عن إفراز أضداد ذاتية للأنسولين وأضداد ذاتية لمستقبلاته، والتي تشكل حالات نادرة جداً قد تكون مترافقة مع آفات مناعية ذاتية أخرى. يمكن للضد المرتبط مع الأنسولين أن يؤدي إلى نقص سكر الدم عبر تحرير الأنسولين في وقت غير ملائم أو عبر منع تدركه. قد تكون أضداد مستقبلات الأنسولين حاصرة تؤدي إلى مقاومة الأنسولين. ومن ناحية أخرى، يمكن للأضداد ذات الفعالية المشابهة للمستقبل أن تحدث نقص سكر الدم عبر رفع مستويات الببتيد C.

## نقص سكر الدم الارتكاسي (بعد الوجبة)

يحدث هذا الشكل من نقص سكر الدم بشكل نموذجي خلال أربع ساعات من تناول الطعام، وتنخفض مستويات الغلوكوز بشكل أسرع من مستويات الأنسولين. يتميز بعض الأشخاص ذوي نقص تحمل الغلوكوز في البدء باستجابة متأخرة زائدة الأنسولين لوجبة ما، والتي يمكن أن تؤدي إلى نقص سكر دم ارتكاسي. وفي جميع أشكال نقص سكر الدم الصيامي، قد يتظاهر المرضى أيضاً بنقص سكر دم ارتكاسي.

### نقص سكر الدم الهضمي

تحدث هذه الحالة لدى الأشخاص الذين خضعوا لجراحة معدية (قطع معدة، مفاغرة معدية صائمية، تصنيع بواب، مجازة معدية، قطع مبهمين) وتتألف من أعراض وعائية حركية بعد الوجبة، تتضمن الخفقان وتسرع القلب والصداع الضيائي، والتعرق، وهبوط التوتر الانتصابي، وأحيانا عدم الارتياح البطني والإقياء. تحدث متلازمة الإغراق dumping الباكرة هذه خلال 30دقيقة من تناول الطعام وتنجم عن إفراغ الطعام السريع من المعدة إلى العفج، مترافقاً مع جذب كميات كبيرة من السائل إلى لمعة الأنبوب الهضمي. تحدث متلازمة الإغراق المتأخرة بعد 90-180دقيقة من الوجبة، وتؤدي إلى الدوار والصداع الضيائي والخفقان والتعرق والارتباك وأحياناً نادرة الغشيsyncope. إن الإفراغ السريع لوجبة غنية بالسكريات البسيطة ضمن لمعة الأمعاء الدقيقة العلوية يؤدي إلى فرط سكر دم مفاجئ، وتعزيز لإفراز incretins الموجهة للأنسولين، وفرط أنسولين دم باكر واضح، ونقص سكر دم ناجم. تتضمن معالجة كلتا الحالتين إعطاء وجبات صغيرة الكمية ومتكررة والحد من السكاكر البسيطة والسوائل أثناء تناول الطعام.

### نقص سكر الدم مجهول السبب

ما يزال وجود هذه الحالة غير المشخصة أمراً مثيراً للجدل. ولدى معظم المرضى، لا تحدث الأعراض الأدرينرجية (والتي تكون مبهمة عادة ) بشكل متوافق مع نقص سكر الدم الكيميائي الحيوي ولا تزول بتناول الطعام. قد تشير حالات الاختبار الصنعي (اختبار تحمل الغلوكوز الفموي بعد 5ساعات OGTT، صيام 72ساعة) أحياناً إلى التشخيص، لكن هذه الموجودات لا تزول بعد تناول وجبة مختلطة.

## العمل التشخيصي لنقص سكر الدم

يعتبر الحصول على قصة مرضية مفصلة وفحص سريري شامل أمراً حيوياً. ويحدث نقص سكر الدم بشكل أكثر شيوعاً لدى مرضى الداء السكري المعالج بالأدوية. ويعتبر تأكيد التشخيص ضرورياً قبل البدء بأية متابعة. يمكن تدريب المرضى المتقلين على المراقبة الذاتية لغلوكوز الدم (SMBG)، خاصة خلال فترات وجود أعراض. إلا أن SMBG يمكن أن يخطئ تشخيص حوالي 50٪ من نوب نقص سكر الدم. وقد يفيد استخدام جهاز مراقبة الغلوكوز المستمرة (CGMS) في هذه الحالة، مع توثيق المريض للأعراض. إذا كان مستوى غلوكوز الدم منخفضاً (أقل أو يساوي 50 ملغ/دل)، وزالت الأعراض بعد تناول السكريات، يكون المريض غالباً مصاب بنقص سكر دم حقيقي. أما إذا كانت الأعراض موجودة دون توثيق وجود نقص سكر دم، يجب عندها التفكير بتفسير آخر. وإذا حدث نقص سكر الدم في حالة تناول الطعام، وبعد استبعاد قصة جراحة معدية سابقة، يكون السبب غالباً ضعف تحمل الغلوكوز (يتأكد بالـ OGTT)، أو، نادراً، نقص سكر الدم الارتكاسي مجهول السبب (التشخيص باستبعاد الأسباب الأخرى). عند تشخيص نقص سكر الدم الارتكاسي، يجب أن يقوم المريض باستشارة أخصائي تغذية لوضع خطة حمية لقمع هذه النوب (غالباً حمية فقيرة بالسكريات).

غالباً ما يكون نقص سكر الدم الصيامي ناجماً عن مشكلة طبية عضوية، رغم أن بعض الحالات المستبطنة (مثل الورم المفرز للأنسولين والقصور الكظري) قد تكون موجودة مع كل من نقص سكر الدم الصيامي والارتكاسي (الجدول 69-2). عندما يدخل المرضى للمشفى ويكونون عليلين بشكل حرج، يكون التمييز بين نقص سكر الدم الصيامي والارتكاسي أقل وضوحاً، عندها يعتمد العمل على فهم المشاكل الطبية المستبطنة لدى المريض وعلاجاتها، وتأثير ذلك على حركية الغلوكوز.

يتضمن التقييم المعياري لنقص سكر الدم الممكن عزوه لأي سبب مستبطن آخر القبول في المشفى لإجراء اختبار صيام 72ساعة مراقب (الجدول 69-3). خلال الصيام، يسمح للمرضى فقط بتناول المشروبات غير الحرورية وغير الحاوية على الكافيئين مع الأدوية الضرورية. ويجب أن يكون المرضى فعالين خلال اليوم. إن حوالي 75٪ من مرضى ورم مفرز للأنسولين تظهر لديهم أعراض نقص سكر الدم خلال الـ 24 ساعة الأولى، و10٪ في الـ 24ساعة الثانية، وفقط 5٪ في الـ 24 ساعة الأخيرة. وتظهر صعوبات إجراء الصيام عندما تنخفض مستويات غلوكوز الدم لأقل من 50ملغ/دل ولا يظهر المرضى أعراضاً لنقص سكر الدم، أو عندما يظهر المرضى أعراضاً مع بقاء مستويات غلوكوز الدم طبيعية. في الحالة الأولى، يجب الاستمرار بقياس مستويات غلوكوز الدم، مع إبقاء المريض تحت المراقبة الطبية اللصيقة، حتى ينخفض التركيز لأقل من 50ملغ/دل. أما في الحالة الثانية، يمكن الاستمرار بالصيام طالما كان ضرورياً لإقناع المريض والطبيب بأن الأعراض غير متعلقة بنقص سكر الدم. يظهر الجدول 69-4 خلاصة للموجودات المتوقعة في حالات مختلفة عند إتمام الصيام.

الجدول 69-4: تفسير نتائج اختبار صيام 72 ساعة

| الحالة | غلوكوز البلاسما (ملغ/دل) | الأنسولين (ميكرو وحدة/مل) | الببتيد C (نانو مول/ل) | طليعة الأنسولين (بيكو مول/ل) | مستوى السلفونيل يوريا في البلاسما (نانو مول/ل) | عامل النمو الشبيه بالأنسولين II |
|---|---|---|---|---|---|---|
| الطبيعي❖ | >45 في الرجال<br>>36 في النساء | 6 > | 0.2> | 5 > | – | - |
| ورم مفرز للأنسولين | 45 > | 6 < | 0.2 < | 5 < | – | - |
| أنسولين خارجي المنشأ | 45 > | ^6 < | 0.2 > | 5 > | | - |
| مواد السلفونيل يوريا | 45 > | 6 < | 0.2 < | 5 < | 0.2 < | - |
| ورم مفرز لـ IGF-II | 45 > | 6 > | 0.2 > | 5 < | | –(انخفاض IGF-I) |

❖ قد تكون المستويات الطبيعية للأنسولين والببتيد C وطليعة الأنسولين عالية إذا لم تكن مستويات الغلوكوز أقل من 45ملغ/دل

^قد تكون مستويات الأنسولين عالية جداً (< 100 ميكرو وحدة/مل) لدى هؤلاء المرضى.

IGF= عامل النمو الشبيه بالأنسولين، - = غائب، + = موجود او عالي.

تشكل حالة نقص سكر الدم الكاذب pseudohypoglucemia أو الصنعي artifactual ظاهرة في أنبوب الاختبار تنجم عن فرط استخدام الغلوكوز من قبل الكريات البيض المرتفعة في حالات معينة من الابيضاض المزمن وفقر الدم الانحلالي وكثر الحمر. إن الشك حول المشاكل التقنية في جمع العينة وخزنها وتحليلها يستوجب إعادة الاختبار.

## المعالجة

يجب أخذ تشخيص نقص سكر الدم بعين الاعتبار لدى أي مريض غير واعي. إن المعالجة البدئية لدى مريض مخبول أو مسبوت هي تسريب 50مل من محلول غلوكوز 50٪ وريدياً. ويفضل إجراء ذلك بعد الحصول على عينة دموية للتحليل المخبري. عند كشف هبوط سكر الدم، يجب فحص الدم لدراسة الشوارد ونسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين والكيتونات (في البول والبلاسما) والأنسولين (<6ميلي وحدة/مل)، والببتيد C، والكورتيزول والأدوية والذيفانات والعناصر الخافضة لسكر الدم (مثل السلفونيل يوريا [ > 0.2 نانو مول/ل] والميغليتينيدز) والكحول. وتعتبر نسبة الأنسولين/الغلوكوز أعلى من 0.4 مميزة. يجب الحفاظ على قسم من العينة بغرض التحاليل المتأخرة لطليعة الأنسولين والكارنيتين وأضداد الأنسولين واللاكتات، عند الضرورة.

يمكن استخدام الغلوكاكون (1ملغ) وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد في حالة غياب مستحضر تسريب وريدي من الغلوكوز. يجب أن يتلو دفعة الغلوكوز البدئية تسريب مستمر لمحلول الغلوكوز 5 -10٪ (نادراً 20-30٪) بمعدل كافٍ للحفاظ على مستويات الغلوكوز البلاسمية أعلى من 100ملغ/دل (بدءاً من 100مل/ساعة). وتشير الحاجة إلى 8-10غ من الغلوكوز في الساعة لمنع نكس نقص سكر الدم إلى تناقص إنتاج الغلوكوز كسبب لنقص سكر الدم، في حين أن الحاجة إلى تركيز أعلى تعكس زيادة استهلاك الغلوكوز محيطياً. عندما يصبح المريض قادراً على تناول الطعام، يجب تطبيق حمية مع 300غرام من السكريات /يوم كحد أدنى. وفي عدة حالات، خاصة بعد إعطاء الأنسولين طويل أمد التأثير أو خافضات سكر الدم الفموية، يستمر نقص سكر الدم لوقت زائد. ويجب الاستمرار بالمعالجة والمراقبة خلال هذا الوقت لمنع نكس الحالة. يمكن تدبير نقص سكر الدم الخفيف بإعطاء أقراص الغلوكوز الفموية (4-5غرام)، أو عصير الفواكه أو ما يعادله، متبوعاً بوجبة سريعة حاوية على السكريات والبروتين. إذا كان على المريض الانتظار أكثر من 30دقيقة حتى الوجبة التالية. ويجب إعطاء التيامين عند الشك بتناول الكحول.

تعتمد المعالجة طويلة الأمد على سبب نقص سكر الدم. إذا كان نقص سكر الدم عملية ثانوية (ناجمة عن حالات مثل القصور الكبدي أو الكلوي، أو الخمج)، تؤدي معالجة الاضطراب المستبطن إلى علاج نقص سكر الدم. وإذا كان نقص السكر ناجماً عن ورم مفرز للأنسولين، يكون استئصال الورم جراحياً هو العلاج المفضل.

تحتاج حالات نقص سكر الدم المتكررة لدى مرضى الداء السكري إلى مقاربة متعددة الأنظمة مع الانتباه إلى التفاصيل في كل مستوى من مستويات العلاج، بما فيها التثقيف والنصائح الغذائية ومراقبة الغلوكوز المستمرة (بما فيها CGMS) والمعالجة بالعوامل الفموية والأنسولين الفيزيولوجي (بما فيها تقنية الإعطاء).

تعتبر المعالجة بالحمية حجر الأساس في تدبير جميع أنماط نقص سكر الدم الارتكاسي. يجب أن يتجنب المرضى السكريات البسيطة أو المعاد طبخها. كما يستفيد بعض المرضى أيضاً من تناول وجبات سريعة أو صغيرة متكررة تحوي على مزيج من السكريات والدسم والبروتين. وإذا كانت خطة تجنب السكريات البسيطة وتناول الطعام بشكل أكثر تكراراً غير مجدية، يمكن أن يساعد هنا اللجوء إلى حصر الوارد اليومي من السكريات إلى 35-40٪ من الحريرات الكلية وزيادة الوارد البروتيني. وقد تفيد أحياناً المعالجة الدوائية بالبروبانتيلين برومايد أو الفينيتوئين، لكن يجب ترك ذلك للحالات الشديدة. وإذا كان الاضطراب ناجماً عن نقص سكر الدم الهضمي، قد تكون المعالجة الغذائية مفيدة. وفي الحالات المعندة، قد تنجح المعالجة الجراحية لتقليل زمن المرور المعدي.

### آفــــــاق مســــــتقبلية

حساسات مستمرة غير جارحة للغلوكوز

معثكلة صنعية

توافر عام للترجمة الخلوية المنتجة للأنسولين

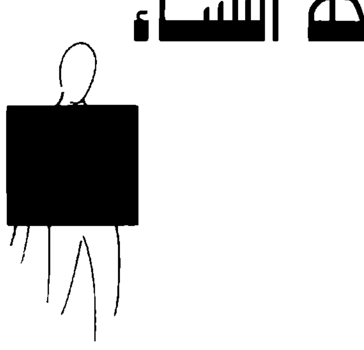
الوقاية من الداء السكري

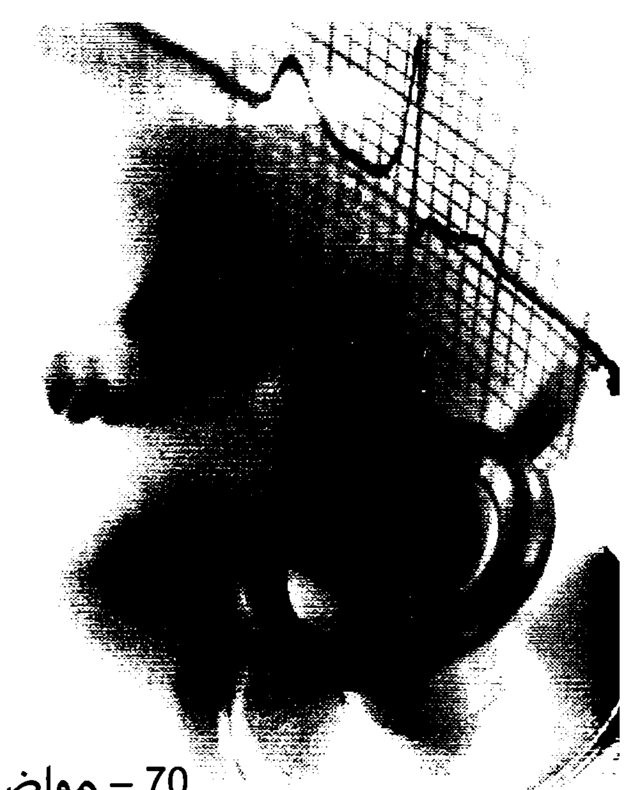
تحسين انتباه المريض والطبيب إلى أسباب ومعالجة والوقاية من نقص سكر الدم.

تحسين طرق الكشف/المسح لأسباب نقص سكر الدم في الداء السكري.

XII القسم

# صحة النساء





## 70 – مواضيع صحة النساء

A– المفاهيم العامة.

B– التأثيرات الهرمونية على صحة النساء.

C– الأمراض الشائعة عند النساء.

# الفصل 70 XII

# مواضيع صحة النساء

## أ. المفاهيم العامة

في الماضي كانت صحة النساء تفهم تقليديا على أنها الصحة التاسلية النسائية. تلك المجالات التي يتم فيها أدراك احتياجات صحة النساء بسهولة ووضوح. وعلى كل حال، يؤكد التحري عن أسباب الوفيات عند النساء على مشكلة المعادلة بين الصحة التناسلية والنسائية فقط مع الصحة الكاملة للنساء. وإن الأمراض القلبية الوعائية والسرطان (سرطان الرئة غير الخاص بجنس معين يسبب وفيات عند المرأة أكثر من سرطان الثدي). والأمراض الدماغية الوعائية وذات الرئة وأمراض الرئة المزمنة والميتات المفاجئة هي الأسباب الرئيسية للوفيات عند المرأة .وإن العجز عند المرأة ينتج عن أسباب غير نسائية كتخلخل العظام والسكتة الدماغية أكثر مما ينتج عن أسباب نسائية. والجنس الأنثوي هو عامل تكيّفي هام في إمراضية الأعضاء الغير تناسلية كالقلب والعظام والدماغ. وإن أدراك الدور الذي يلعبه اختلاف الجنس في تطور المرض هو عامل حاسم في فهم موضوع الصحة والمرض. وإن وصفا ممتازا للمكونات الضرورية للصحة المرأة (جدول 70-1) كان قد اقترح من قبل الأكاديمية الطبية للتعليم الطبي حول صحة المرأة وهو يفيد في تحري الطيف الواسع لصحة المرأة .

وإن الدراسات حول التاريخ الطبيعي لانتشار الأمراض بين الرجال والنساء والمحاولات السريرية لعلاجها كانت قد أجريت بشكل رئيسي عند الرجال. ودراسات كهذه ربما لا تعكس التعبير الكامل عن الأمراض. ولا تقدم قرارات المعالجة التي تناسب المرأة بشكل دائم. فعلى سبيل المثال، تشكل الأمراض القلبية الوعائية السبب الأول للوفاة عند كل من الرجل والمرأة ، لكن تأثير عوامل الخطورة والعلاج والنتائج يختلف بينهما.و على الرغم من إن الجهود المبذولة في التحريات لمعرفة تأثير الجنس في الصحة والمرض هي ضرورية للوصول إلى العناية الطبية المثلى عند كل من الرجل والمرأة إلا إن المرأة قد تم إبعادها عبر التاريخ عن التجارب السريرية بسبب: (1) الخوف من آذية المرأة الحامل والأجنة (2) القلق من الخلط مع التغييرات التي تحدث بسبب الدورة الهرمونية (3) زيادة النفقات الناتجة عن التحليل الفرعية الضرورية. لذلك فان البيانات التي تقدم العناية الطبية المثلى للعديد من الأمراض، هي أقل ملائمة للمرأة من الرجل.

### الاختلافات الجنسية في وبائيات المرض حسب الفئات العمرية:

بالرغم من إن للمرأة فترة حياة أطول من الرجل فإنها تصاب بالعجز بنسبة أكبر علاوة على ذلك آخذين بعين الاعتبار جميع العروق والأعمار فان أسباب الوفيات عند الرجل والمرأة هي متماثلة: أمراض القلب، التنشؤات الخبيثة، أمراض الأوعية المخية. وفي طرفي العمر يوجد القليل من الاختلافات بين الجنسين في أسباب الإمراضة والوفيات. بينما بعد المراهقة فان اختلافات هامة بين الجنسين في أسباب الإمراضية والوفيات بدأت بالظهور.

بالنسبة للرجال والنساء ذوو الأعمار بين 20-34سنة تشكل الحوادث السبب الأول للوفيات .بينما السبب الثاني والثالث للوفيات في الفئة العمرية تختلف بين الجنسين، إن حوادث الشجار والانتحار هي الأكثر تواتر عند الرجال، بينما الخباثات وأمراض القلب هي الأكثر تواتر عند النساء وللفائدة. فإن الخمج بفيروس عوز المناعة البشري في كلا الجنسين لهذه الفئة العمرية قد تراجع إلى السبب السادس أو السابع للوفيات. وبالنسبة للأعمار بين 35-54سنة فإن الحوادث وأمراض القلب هي السبب الأول للوفيات عند الرجال، بينما الخباثات هي السبب الأول عند النساء، وأما بعد 55سنة ففن أسباب الوفيات عند كلا الجنسين هي متماثلة: السرطان وأمراض القلب من 55-64سنة، بينما أمراض القلب والخباثات وأمراض الأوعية بعد سنة 65سنة.

وإن ذوات الأعمار فوق 50عاماً من الأكثر احتمالاً أن يعانين من تلين العظام بنسبة ثلاث أضعاف من الرجال. وإن النساء المسنات آيضاً لديهن عزل اجتماعي أكثر أهمية من الرجال، والذي يساهم أي في تردي الحالة الصحية والوظيفية.

وإن الأمراض المنقولة بالجنس هي من الأسباب الرئيسية للمراضة عند الشابات حيث يوجد سببان شائعان لهذه الأمراض هما: النيسرات

الجدول 70-1: قاعدة معلومات صحة المرأة

| |
|---|
| معرفة الحالات الخاصة بالمرأة (مثلاً: الحالات التناسلية والتوليدية) |
| معرفة الحالات الأكثر شيوعاً عند المرأة (مثلاً: أمراض المناعة الذاتية والاكتئاب وسرطان الثدي) |
| معرفة الحالات التي لها تأثير هام على المرأة (مثلاً: ترقق العظام) |
| معرفة الحالات التي تملك تظاهرات أو عوامل خطر أو مداخلات أو نتائج مختلفة على المرأة (مثلاً: أمراض القلب الاكليلية) |
| معرفة التغيرات التي تطرأ على صحة المرأة وسلامة ما تحتاجه خلال فترة حياتها (مثلاً: المتطلبات الغذائية والتغيرات الهرمونية) |

البنية والمتدثرات الخثرية وهي غير عرضية عند النساء، بينما تكون عرضية عند الرجال. إضافة إلى إن الفيروس الحليمومي البشري وهو غالبا غير عرضي عند النساء وقد يقود إلى عسر تصنع وسرطان في عنق الرحم والمهبل والفرج. وإن تقصّ هذه الأمراض عند الشابات أصبح استراتيجية وقائية فعالة.

## التمارين خلال فترة الحياة الأنثوية

للتمارين المنتظمة (تمارين الإيروبيك واللياقة) تأثيرات مفيدة على صحة الجهاز القلبي الوعائي وتوزع الشحوم وضبط ضغط الدم وصيانة الكثافة العظمية واستقلاب الأنسولين والسكر وعلى نسبة حدوث سرطان الثدي. بالرغم من الفوائد الصحية الهامة فان أقل من 10% من النساء بعمر 18-65 يتمرّن بشكل منتظم ومناسب. وخلال فترة المراهقة، تشارك تقريبا ثلث الفتيات في فعاليات رياضية منتظمة. وينخفض هذا العدد مع التقدم بالعمر وبالمقابل تزداد الفوائد الصحية للتمارين مع تقدم العمر.

تقاس فعالية تمارين الإيروبيك بالمقدار الأعظم لما يؤخذ من الأوكسجين كما تقاس تمارين اللياقة بمقدار ما يفقد من الوزن تحت الظروف المثلى. وإن المقدار الأعظم لأخذ الأوكسجين هو الأكبر عند الرجال منه عند النساء، وهو اختلاف يساهم في كون محتويات جسم المرأة من الشحوم أعلى، والكتلة العضلية أقل، وتركيز الهيموغلوبين أقل. كما إن السعة الرئوية وحجم الضربة هي أقل لدى المرأة. تتقص اختلاف الجنس في تناول الأوكسجين الأعظم عند مقارنة رجل مع امرأة قادرة على تحمل التمارين الرياضية كنتيجة للتغيرات التي تحدث على الكتلة العضلية عند أنثه رياضية محترفة.

للحصول على الفائدة العظمى من تمارين الإيروبيك فإنها يجب أن تتضمن 30-40دقيقة من فعاليات على الأقل ثلاث مرات أسبوعيا مع الوصول إلى 60-90% من الحد الأعظم للنظم القلبي المتوقع حسب العمر. وإن هذه الغاية يمكن أن تتحقق بعدة طرق كالركض وصعود الأدراج والتزلج وركوب الدراجات والسباحة. وعلى الرغم من أن السباحة تناسب النساء المتقدمات بالعمر واللواتي مشاكل عضلية هيكلية، ومع ذلك فانه يعوزها فائدة الكثافة العظمية التي تنتج عن تمارين زيادة القدرة على حمل الوزن. ويمكن لتمارين الإيروبيك الشديدة أن تترافق عند الشابات بحجم طمث صغير أو تأخر بدء الطمث. وبالرغم من ذلك فان هذه الآثار أكثر ما لوحظت عند لاعبات الجمباز وراقصات الباليه. ولم تشاهد بشكل ثابت عند اللاعبات الرياضيات اللواتي يشاركن بألعاب أخرى كالسباحة وكرة السلة وكرة الطائرة. إن هذه الموجودات من التغيرات الغير طبيعية قد تعكس السلوكيات الأخرى عند النساء الشابات اللواتي اخترن الرياضة (كعادات الطعام، التدخين) أكثر مما تعكس نتائج التمرين والرياضة.

تسبب تمارين القوى زيادة في الكتلة العضلية والكثافة العظمية كما تحسن السعة الوظيفية. ويتم قياس تمارين القوة بمقدار المقاومة وتكرار إعادة حركة عضلة مقابل المقاومة. إن زيادة النمو الهيكلي العضلي الناجم عن هذه التمارين يعتبر أقل عند النساء منه عند الرجال.

إن التمرين أثناء الحمل يساهم في المحافظة على ضغط الدم طبيعي وتحمل الغلوكوز واكتساب وزن طبيعي ومهما يكن فانه يوجد اعتبارات خاصة للحامل. حيث يجب تجنب التمارين العنيفة لأنها قد تسبب اضطراب في توزع الدم إلى المشيمة كما أن التمارين في وضعية الاستلقاء يجب تجنبها لان ضغط رحم الحامل على الجوف السفلي والأبهر يمكن أن يسبب ضعف في الدوران. إن المرأة التي تمارس التمارين بشكل منتظم قبل الحمل يجب إن تتابعها خلال الحمل مع تجنب ارتفاع الحرارة والتمارين العنيفة .بينما المرأة الحامل والتي لم تكن تمارس التمارين قبل الحمل فيجب إن تتبع التمارين الخفيفة فقط.

## الجنس والعلاقة بين الطبيب والمريض

بالإضافة للاختلافات الفيزلوجية التابعة للجنس، فان للعلاقة بين الطبيب والمريض أثر هام على الحالة الصحية. فالعلاقة الجيدة تؤدي إلى زيادة تمسك المريض بخطة المعالجة واتباعها وبالتالي إلى نتائج أفضل. تميل المرأة لان تسأل الكثير من الأسئلة وتقدم معلومات أكثر للذين يعتنون بصحتها ويبدين عاطفة أكثر من الرجال. وغالبا ما يدرك الأطباء بأنهم بحاجة لزيادة الوقت المخصص عند مقابلة النساء لمتطلباتهن الكثيرة وقلة استيعابهن للمصطلحات الطبية .بينما الرجال أكثر ميل من النساء للحصول على معلومات تقنية دقيقة من الأطباء. يعذر بعض الأطباء مشاكل النساء إلى منشأ نفسي والنساء غالبا يسعين للحصول على المزيد من المعلومات والاتصالات وبناء علاقة من الشركة مع الذين يهتمون بالعناية بصحتهن والذي قد يفسر من المسئولين عن العناية الصحية بأنه طلب لزيادة الوقت المخصص. كما أن التركيز من قبل الطبيب على المرض والحصول على معلومات كافية

يقلل من قدرة المرأة على السؤال وتقبل المعلومات والذي بدوره ينعكس سلبا على رضى المرأة بما تتلقاه من عناية بصحتها.

وعند أخذ القصة الإمراضية يجب أن تضع اعتبارا لاختلا ف الجنس، ودوره في شكل التعامل مع المريض. والأسئلة يجب أن تكون ملحة للحصول على المعلومات من المرأة. فإذا كان الطبيب غير قادر على أن يمضي الوقت الضروري مع المرض خلال فترة ازدحام العمل يمكن للطبيب أن يطلب من المريض موعداً إضافياً للحصول على معلومات تقنية إضافية، كما يجب الاهتمام بشكل كبير بالإجابة على تساؤلات المريض واهتماماته. يمكن للموظفين المساعدين أن يقوموا بتقديم المعلومات التقنية الإضافية التي تسعى النساء للحصول عليها. إن الوقت الذي يصرف لفهم اهتمامات وتطلعاته دوراً هاماً في تعزيز تمسك المريض بخطة المعالجة والمراجعة للطبيب.

# ب ـ التأثيرات الهرمونية على صحة المرأة

## الفيزيولوجيا الطبيعية:

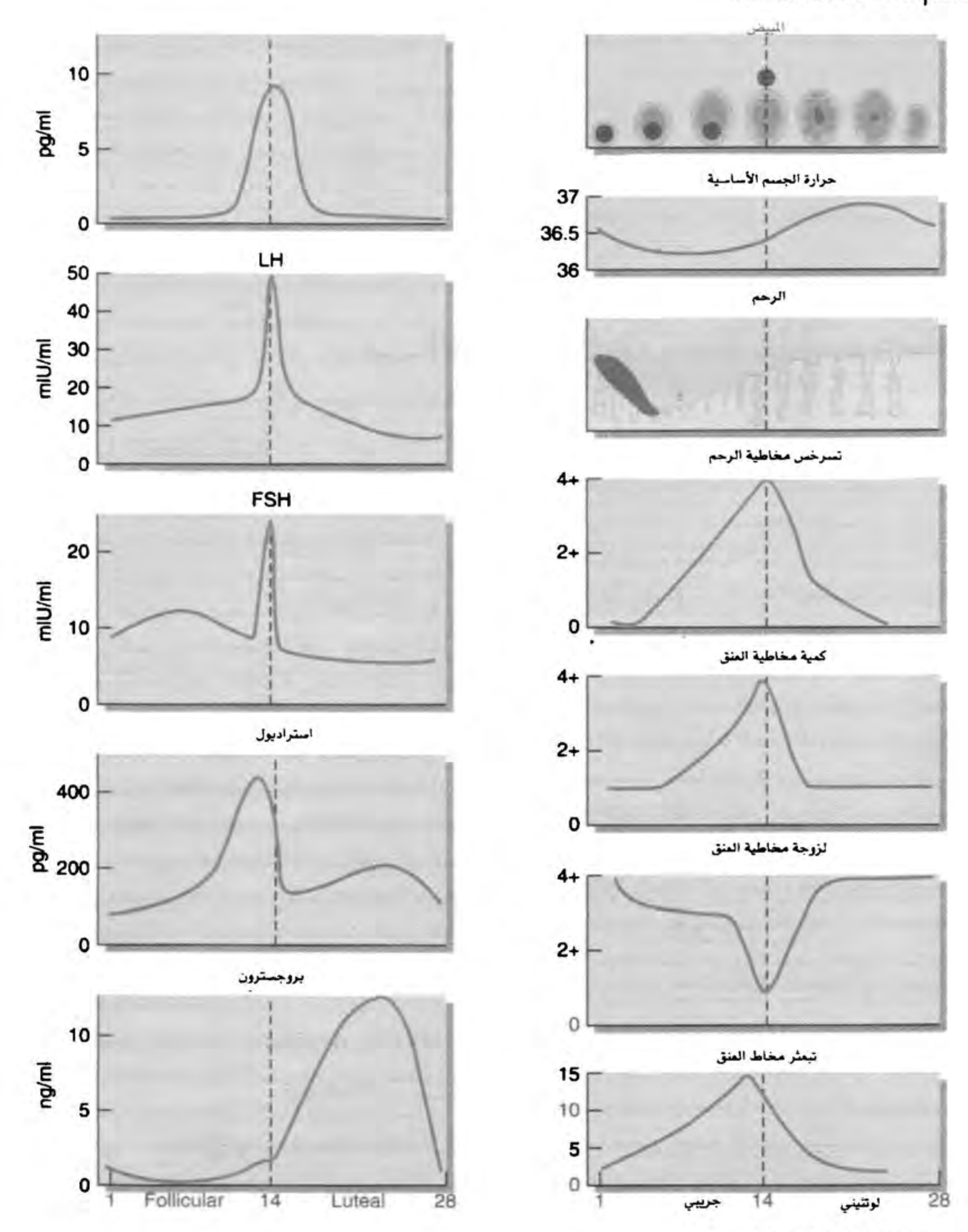
تحدث خلال حياة المرأة ثلاثة أطوار هرمونية متميزة: ففي الطفولة يكون مستويات الأستراديول منخفضة كما تكون كل من النخامة وتحت المهاد حساستين بشكل كبير للتأثيرات المثبطة للهرمونات الجائلة في الدوران. بينما عند البلوغ يصبح تحت المهاد أقل حساسية وتقوم مستويات نابضة من الهرمونات الوجهة للأقناد بإطلاق البلوغ مع ازدياد إفراز الهرمونات الموجهة للأقناد يتعذر الإفراز المبيض للأستروجين والبروجستيرون من المبيض حيث يقوم كل منهما بعمله من خلال الارتباط بالـ DNA لتنظيم عملية الإنتاج. وتبدي النسج المستهدفة من قبل الهرمونات الستيروئيدية استجابة قابلة للقياس عندما تتعرض للهرمونات. في البالغين يوجد في الأنسجة التناسلية والغير تناسلية عدد محدود من مستقبلات الأستروجين. إن الأنسجة الغير تناسلية التي تحتوي مواقع محدودة لمستقبلات الأستروجين الفعالة هي العظام والبطانة الشريانية والعضلات الملس والدماغ ومخاطية الإحليل حيث يلعب الأستروجين دورا هاما في الحفاظ على سلامة هذه الأنسجة وأنسجة أخرى.

أما استجابة المبيض للموجهات القندية تنخفض في فترة ما قبل سن اليأس وتنخفض كذلك مستويات الأستروجين والبرجسترون بينما تزداد مستويات كل من الهرمون الملوتن (L H) والهرمون الممرض لنمو الجر يبات FSH ونتيجة لذلك فان أعراض معينة مثل الهبات الساخنة hot flashes والأرق insomnia وزيادة الوزن والقلق ويمكن أن تحدث خلال هذه الفترة. يستمر المبيضان بعد سن اليأس في إفراز الستتوسترون والأندروستيديون وينجم عن الانقلاب المحيطي للأندروجينات كمية قليلة من الأستروجين الجائل في الدوران عند النساء بعد سن اليأس. بينما يلاحظ تراكيز أعلى من الأستروجينات في الدوران عند النساء البدينات نتيجة لزيادة استقلاب الأندروجينات في النسيج الشحمي لديهن. وبسبب هذه الظاهرة فان النساء البدينات يتعرضن لخطر أكبر للإصابة بفرط تنسج في بطانة الرحم والسرطان. وحيث أن المرأة تعيش حوالي ثلث عمرها بعد سن اليأس لذلك فان النتائج الصحية الناجمة عن فقدان الأستروجين الداخلي والمخاطر يطلب من المريض موعدا إضافيا للحصول على معلومات تقنية إضافية. كما يجب الاهتمام بشكل كبير بالإجابة على تساؤلات المريض واهتماماته .يمكن للموظفين المساعدين أن يقوموا بتقديم المعلومات التقنية الإضافية التي تسعى النساء للحصول عليها. إن الوقت الذي يصرف لفهم اهتمامات المريض وتطلعاته يلعب دورا هاما في تعزيز تمسك المريض بخطة المعالجة والمراجعة للطبيب.

والفوائد الكامنة في استخدام المعالجة الهرمونية المعيضة طويلة الأمد هو موضع هام في الطب السريري. وإن الدورة الهرمونية الطبيعية هي سلسلة من الحوادث الهرمونية وما ينتج عنها من تغيرات في البطانة الرحمية وتمتد الدورة الطبيعية حوالي 21-35 يوما وتتألف من ثلاثة أطوار هي الطور الجرابي أو الطور التكاثري وطور الإباضة والطور اللوتئيني أو الطور الإفرازي شكل (1-70) ففي النصف الأول من الدورة تقوم الهرمونات المحررة للموجهات القندية المفرزة من تحت المهاد بتحريض النخامة على إفراز الهرمون المحرض للجريبات FSH والهرمون الملوتن LH ثم يقوم الهرمون المحرض للجريبات الجائل في الدوران بتحريض إفراز الأستروجين من جريبات المبيض والذي بدوره يحرض تكاثر البطانة الرحمية. وخلال الطور الجريبي فان جريب واحد يتطور ليصبح الجريب المسيطر. وفي منتصف الدورة تحدث الإباضة نتيجة دفقة إفرازية للهرمون الملوتن مما ينتج عنه تحرير البويضة من الجريب المسيطر. بينما تشكل بقية الخلايا الجريبية الجسم الأصفر المفرز للبروجستون. فإذا لم يحدث تلقيح فان الجسم الأصفر يستمر بإفراز البروجستون حوالي 14يوما فقط ثم ينكمش تدريجيا. وتنخفض مستويات كل من الأستروجين والبروجسترون تدريجا مع ضمور الجسم الأصفر حيث ينتج عن انخفاض مستويات البروجسترون انقلاع بطانة الرحم وبدء الطمث والذي يستمر بشكل طبيعي حوالي7 أيام أو أقل .أما في فترة ما حول سن اليأس فان مدة الدورة قد تقصر بسبب قصر فترة الطور الجريبي وانخفاض إفراز البروجستون. وكل دورة تستمر أقل من 21يوم تعتبر غير طبيعية.

## عسرة الطمث وتناذر ما قبل الطمث

عسرة الطمث هي من الأعراض تتظاهر بشكل بارز بألم حوضي والذي يحدث قبل وخلال فترة الحمل. تدعى عسرة الطمث التي تحدث بدون وجود أي مرض مرافق عسرة الطمث البدائية وينجم الألم الحوضي عن التقلصات الرحمية المتوسطة بالبروستاغلانديات لذلك فإن مضادات الالتهاب غير الستروئيدات التي تثبط تركيب البروستاغلاندنيات تتحكم بشكل جيد بالألم الحوضي عند معظم النساء.



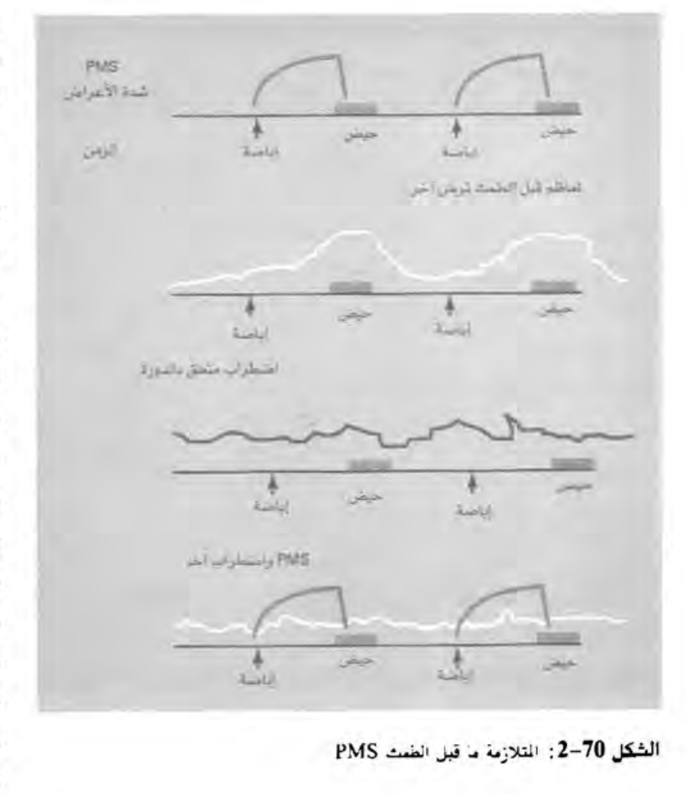

**الشكل 70-1**: كمثيل ترسيمي للدورة الإباضية الطبيعية

FSH الهرمون المحرض للجراب GnRH = الهرمون المحرض لموجه القند LH- = الهرمون الملوتن

بينما تحدث عسرة لطمث الثانوية عند وجود اضطرابات حوضية مرافقة مثل الانتباذ البطاني الرحمي (والذي هو وجود نسيج بطانة الرحم في أماكن خارج الرحم) أو العضال الغدي (والذي هو وجود نسيج بطانة الرحم ضمن عضلية الرحم) أو وجود أورام ليفية .

وإن متلازمة ما قبل الطمث PMS هي عبارة عن مجموعة أعراض تظهر بشكل نموذجي في الأسبوع الأول والثاني الذي يسبقان بداية الطمث وتزول أعراضها خلال اليوم الأول والثاني من الطمث. وعلى الرغم من أن معظم النساء لديهن أعراض خفيفة إلا أن 5-10٪ لديهن أعراض هامة تتدخل في الوظائف اليومية. وإن هذه الأعراض عددية وقد تتضمن التهيج وعدم الثقة بالنفس والأرق والتعب والدوخة ورغبة شديدة في الأكل والعطش ومضض في الثدي ووذمة وزيادة وزن. قد سجلت بعض الحالات عند النساء من تغيرات في القدرة على الإدراك وصعوبة في التركيز وذاكرة قصيرة الأمد. وإن السبب الحقيقي لـ PMS ما زال مجهول. وعلى آية حال فإن الإباضة شرط أساسي لحدوثها.

وإن التحدي الذي واجه الطبيب هو الوصول إلى تشخيص PMS وتمييزه عن أي اضطرابات أخرى غير دورية أو عن اشتداد أعراض




**الشكل 70-2**: المتلازمة ما قبل الطمث PMS

اضطراب آخر في فترة ما قبل الطمث. والتقييم يجب أن يتضمن قصة مفصلة للأعراض مع التركيز على توقيت حدوثها. وذلك من خلال جدول الأعراض اليومية يستكمل على مدى دورتين طمثيتين. وهذا يمكن أن يفيد أيضا في تحليل نماذج الأعراض المختلفة في الشكل (70-2) شرح لأعراض PMS والتي تزول تماما خلال فترة الطمث كما أن الشكل (70 -2) يشرح أيضا أن التشخيص يمكن أن يكون صعبا عندما يحدث اشتداد في أعراض اضطراب آخر في فترة الطمث أو عندما يترافق PMS مع مرض آخر. وما لم يكن تاريخ المريضة يوجه بوضوح نحو تناذر ما قبل الطمث فإن على الطبيب أن يقوم بتشخيص ومعالجة أي اضطراب مشتبه به.

يتوفر عدة خيارات علاجية للمريضات المصابات بـ PMS وهي تشمل أتباع التمارين الرياضية المنتظمة وتغيير نمط الغذاء وذلك بتخفيف نسبة أخذ الكافئين في الطعام وزيادة نسبة مركبات الكربوهيدرات والذي قد يخفف أعراض الـ PMS ومهما يكن فإن بعض التجارب السريرية المتفرقة تم تحويلها إلى نتائج وفوائد مسجلة. مثل التطبيق اليومي لـ Fluoxetine والذي هو ما قبل الطمث كما أن الإعطاء اليومي لـ 1000ملغ من كوبونات الكالسيوم والمتوفر بدون وصفة طبية له دور فعال في تخفيف مختلف أعراض تناذر ما قبل الطمث مثل القلق والتعب وألم الظهر. وكما أن اختيار المريضة لإتباع علاج لـ PMS يجب أن يتم عندما تكون الأعراض وتؤثر في نمط حياة المريضة وسلامتها Well- being والمعالجة يجب أن توجه لتخفيف أعراض معينة. فعلى سبيل المثال مثبطات نوعية لإعادة أخذ السيروتونين يجب أن تعطى للمريضة التي تعاني من قلق واضح في فترة ما قبل الطمث.

## انقطاع الطمث:

انقطاع الطمث هو غياب دم الطمث. وإن انقطاع الطمث البدئي هو عدم حدوث الطمث أبدا بينما انقطاع الطمث الثانوي هو توقف حدوث الطموث.

وقد تسبب الاضطرابات التشريحية والغدية انقطاع طمث بدئي كما هو موضح في الجدول (70-2) تشاهد الاضطرابات البنيوية في الطرق التناسلية السفلية كعدم تنسج المهبل وغشاء البكارة غير المثقوب عند مريضات لديهن صفات جنسية ثانوية طبيعية كما يترافق غالبا مع أعراض دورية مثل الألم الحوضي وتناذر ما قبل الطمث .(PMS) أما عسرة تنسج الأقناد فتحدث عند المرأة التي تولد مع أقناد خيطية يعوزها الخلايا البيضية. وإن تناذر تورنر Turner وهو عسر تنسج الأقناد ذو الصيغة الصبغية 45X هو الاضطراب القندي الأشيع الذي ينتج عنه انقطاع طمث بدئي بنسبة1 من كل 3000-5000 جنين أنثى والمصابون بهذا الاضطراب قصيرون نموذجياً ويمكن أن يترافق بشذوذات جسدية أخرى. ويترافق عسر تنسج الأقناد لدى الأشخاص ذوي النمط النووي (46XX) أو (XY46) بنية طبيعية إلى طويلة دون مرافقة لاضطرابات جسدية أخرى. وإن النساء المصابات بتناذر المبيض المعند يملكن جريبات مبيضية يمكن مشاهدتها بالخزعة ونمط نووي (46XX) وصفات جنسية ثانوية طبيعية، على كل حال فإن المبيض غير قادر على الاستجابة بشكل ملائم لتنبيه الموجهات القندية. إن انقطاع الطمث البدئي يمكن أن يكون الشكوى الرئيسية التي يراجع فيها ذكر (46XY) مصاب بالتأنيث الحضيوي والذي يملك مظهر خارجي أنثوي. بالبرعم من أنه يوجد تطور طبيعي للثديين فإنه يترافق

| الجدول 70-2: أسباب انقطاع الطمث البدئي |
|---|
| تشوهات الطرق السفلية |
| عدم تنسج المهبل أو رتق المهبل |
| عدم انثقاب غشاء البكارة |
| اضطرابات الرحم |
| غياب الرحم الخلقي |
| تخرب البطانة الرحمية |
| اضطراب قندية |
| عسر تنسج الأقناد |
| عوز 17α هيدروكسيلاز |
| تناذر المبيض المعند |
| عدم الإباضة المزمنة |
| التأنيث الخصيوي |
| اضطرابات كظرية |
| فرط تنسج الكظر الخلقي |
| اضطرابات درقية |
| قصور الدرق |
| اضطرابات نخامية، تحت مهادية |
| قصور النخامة |
| أورام النخامة المفرزة للبرولاكتين |
| التأخر المحرض بسبب التمارين أو التغذية |
| التأخر البنيوي |

* تتشارك مع عوز أو تطور جنسي ثانوي غير تام

يترافق بعدم ظهور شعر الإبط والعانة بسبب غياب مستقبلات الأندروجين في جريبات الأشعار قد يسبب قصور النخامة وفرط نشاط الدرق خلال فترة البلوغ وطفولة الأعضاء الجنسية. وكما يمكن للقهم العصبي والنهم والحمية الشديدة أن تسبب انقطاع طمث بدئي نتيجة لخلل في وظيفة تحت المهاد ويمكن العودة إلى بدء طمث طبيعي إذا تم تصحيح الاضطرابات الغذائية. وقد تعاني الفتيات كلاعبات الجمباز وراقصات الباليه اللواتي يتدربن كثيرا ويتبعن حمية غذائية شديدة ولديهن كمية شحوم قليلة من انقطاع طمث بدئي أيضا. وحيث يمكن العودة إلى الطمث الطبيعي إذا ما خففت التمارين وازدادت كمية الشحوم في الجسم. ويحدث التأخر البنيوي والذي عنه تأخر في بداية الطمث عند الفتيات اللواتي لديهن قصة عائلية للتأخر في بداية الطمث حيث أنه بالرغم من وجود بعض الصفات الجنسية الثانوية عند هؤلاء الفتيات فإن بدء الطمث قد لا يحدث حتى يتجاوزن الـ 16سنة من العمر.

يجب إجراء الفحص الكامل وأخذ السوابق لكل مريضة تعاني من انقطاع طمث بدئي من خلال البحث عن وجود فقدان وزن نتيجة للتمارين الشديدة أو وجود اضطرابات في التغذية أو أمراض جهازية. يجب البحث عنها ومعالجتها عند وجودها وبعد نفي وجود هذه الاضطرابات يجب البدء بتعويض الأستروجين عند المصابات بقصور الأقناد أو اضطراب نخامي تحت مهادي غير قابل للعلاج وذلك للوقاية من قلة العظم الذي يحدث عند النساء اللواتي يعانين من عوز أستروجين طويل الأمد كما أن المعالجة بإعطاء هرمونات الدرق البديلة مفيدة في معالجة انقطاع الطمث البدئي المترافق مع قصور الدرق.

إن الأسباب المتعدد لانقطاع الطمث الثانوي ملخصة في الجدول (70-3) حيث يشكل الحمل السبب الأشيع. وكما أن الأخماج التي تصيب الرحم والمداخلات الجراحية قد ينتج عنها ندبات في البطانة الرحمية وعدم استجابة هرمونية لاحقة.

| الجدول 70-3: أسباب انقطاع الطمث الثانوي |
|---|
| الحمل |
| شذوذات رحمية |
| تندب البطانة الرحمية |
| ضمور البطانة الرحمية |
| شذوذات مبيضية |
| سن الضهى المبكر |
| المعالجة الكيماوية أو الشعاعية |
| مجهول السبب أو مناعي ذاتي |
| ورم مبيضي |
| عدم الإباضة المزمنة |
| شذوذات كظرية |
| فرط تنسج كظري خلقي متأخر |
| تناذر كوشينغ |
| أورام الكظر المذكرة |
| قصور قشر الكظر |
| اضطرابات النخامى تحت المهاد |
| قصور النخامى المكتسب |
| فرط برولاكتين الدم |
| التثبيط الدوائي |
| الاضطرابات الغذية |
| اضطرابات في الجهاز العصبي خارج تحت المهاد |

إن السبب المبيضي الأشيع لانقطاع الطمث الثانوي هو عدم الإباضة المزمنة والذي كان يدعى متلازمة المبيض متعدد الكيسات. وهذه الحالة غالبا ما تترافق بالبدانة والشعرانية والعقم. وإن العديد من النساء اللواتي يعانين من عدم الإباضة المزمنة قد يشتكين من قلة الطموث فقط حيث يحدث الحيض بفترات تزيد عن 40يوم أو قد يعانين من انقطاع الطمث الثانوي. ويمكن أن يحدث تخرب جريبات المبيض بسبب مواد المعالجة الكيماوية وخصوصا المواد المؤلكلة وتشعيع الحوض. وكما أن الأورام المبيضية نادرا ما تترافق مع انقطاع الطمث في حالة الأورام المفرزة للأندروجين. كما يمكن للاضطرابات الكظرية أن تسبب انقطاع الطمث وذلك إما لفرط الأندروجين أو كظاهرة متأخرة لقصور قشر الكظر. وانقطاع الطمث الثانوي الناتج عن فرط تنسج الكظر الخلقي قد يكون خفيفا أو يتأخر بالظهور (انظر الفصل 66) وبالرغم من أن كلا من قصور الدرق وفرط نشاط الدرق يمكن أن يسبب انقطاع الطمث فإن فرط نشاط الدرق هو من الأسباب الرئيسية لانقطاع الطمث في حين أن تعدد الطموث (أي الدورة تستمر أقل من 21 يوم) فغالبا ما يترافق مع قصور الدرق. ويمكن أن ينتج تخرب النخامي عن اضطرابات معينة مثل الأورام والأخماج والارتشاحات وتخرب وعائي وتخرب متواسط بالمناعة بينما يتدخل فرط البرولاكتين مع الدورة الطبيعية لإفراز الهرمونات الموجهة للاقناد وبالتالي يسبب انقطاع الطمث. العقم ودر الحليب قد يرافق أو لا يرافق انقطاع الطمث أو قلة الطموث. وربما يمكن أن ينتج فرط البرولاكتين عن ورم غدي نخامي أو تحريض دوائي بفعل الأدوية مثل Phenothiazincs والأدوية المخدرة Narcotics ومثبطات الأكسيدان وحيد والأمين Mono Amine Oxidase وأخيرا يمكن أن تنتج اضطرابات وظائف تحت المهاد عن شدات عاطفية بالإضافة إلى فقدان الوزن الناجم عن اضطرابات التغذية أو مرض جهازي.

بعد نفي الحمل عند المريضة التي تشتكي من انقطاع الطمث فإنه يمكن أن يتم إعطاء البروجسترون لتحديد فيما إذا كان هناك كمية مناسبة من الأستروجين لتحضير بطانة الرحم حيث أن الإخفاق في حدوث النزف الطمثي خلال عدة أسابيع من تطبيق البروجسترون يمكن أن يشير إلى عدم كفاية الأستروجين أو بطانة رحم غير طبيعية فإعطاء الأستروجين لمدة 1-2شهر والذي يتبعه حدوث النزف الطمثي يمكن أن يحدث عند المصابين بعدم كفاية الأستروجين وليس عند المصابين بشذوذات في البطانة الرحمية يجب أن تستشير طبيب نسائية للمزيد من المتابعة. تعتمد معالجة انقطاع الطمث الثانوي على السبب فالمرضى المصابين بقصور مبيضي نتيجة خلل في النخامي أو تحت المهاد يجب أن يتم تحضيرهم للمعالجة المعيضة بالأستروجين. وفي حين يجب إزالة التشؤات المبيضية والكظرية جراحيا. المريضات المصابات بعدم الإباضة المزمنة يمكن معالجتهن بالبروجسترون كل 1-3 أشهر للتأكد من حدوث نزع كامل للبطانة كما أن مانعات الحمل الفموية يمكن أن تستخدم لمعالجة الشعرانية والاسترجال

## النزف الرحمي الشاذ

يتضمن النزف الرحمي الشاذ قلة الطمث والذي يتصف بفترة تفصل بين الطموث تزيد على 40يوم بتعدد الطموث حيث تكون الفترة ما بين الطموث أقل من 21يوم أما النزف الطمثي فهو يشير إلى نزف زائد

الجدول 70-4: النزف الرحمي الشاذ

| السبب | الموجودات السريرية |
| --- | --- |
| اضطرابات هرمونية | الإخفاق في إطلاق الهرمونات المحررة للموجهات القندية |
| | فرط برولاكتين الدم |
| | قصور الدرق |
| | تضاؤل وظيفة المبيض |
| | أورام المبيض المفرزة للأستروجين |
| | انقطاع الإباضة المزمن |
| اضطرابات بنيوية | ورم عضلي أملس |
| | بوليبات |
| | سرطان الرحم |
| | سرطان عنق الرحم |
| | التهاب الرحم |
| | يوجد نقص |
| الاعتلال النزفي | قلة الصفيحات الدموية |
| | خلل في وظيفة الصفيحات |
| متفرقات | الحمل |

نزف زائد (إما في الكمية أو فترة النزف). وأما النزف الرحمي فهو يعني أن الفترات بين الطموث غير منتظمة. الجدول (70-4) يصنف بعض الأسباب المتعددة للنزف غير الطبيعي. وعدم الإباضة هو سبب شائع للنزف الرحمي عند كل من البالغات والنساء في فترة ما قبل الضهي ففي النساء ما قبل سن الضهي نجد أن الانخفاض في وظائف المبيض قد يسبب نزف غير طبيعي والتحري الدقيق والحذر يجب أن يتم لنفي وجود تنشأ. كما يجب نفي وجود الحمل.

ويمكن أن يحدث النزف الناجم عن عدم الإباضة نتيجة لقصور تحت المهاد أو خلل في وظيفة النخامة أو المبيض أو الكظر أو الدرق. وفي حال عدم الإباضة المزمنة فإن المبيض يفرز الأستروجين لكن الإباضة لا تحدث لذلك لا يوجد إفراز للبروجسترون. كما تلاحظ مستويات عالية من الأستروجين في الأورام المبيضية المفرزة للأستروجين. كذلك تعرض بطانة الرحم المديد للأستروجين وغير المعاكس بالبروجسترون قد يسبب فرط تنسج في البطانة الرحمية أو سرطانة. ولذلك التشخيص السريع والدقيق للنزف بسبب عدم الإباضة والمعالجة المناسبة أمر حاسم.

ويتطلب التقييم الجيد قصة مفصلة للتحقق من حدوث الإباضة وكون فترات الطمث منتظمة تسبق بمضض في الثدي أو أي عرض آخر لما قبل الطمث فإنها غالبا ما تشير إلى وجود إباضة والفحص يجب أن يشمل تأمل دقيق للبحث عن علامات فرط الأندروجين والاضطرابات التي يمكن أن ترافقه جدول (70-4) كما يجب دائما نفي الحمل. ويعتمد المضي في التقييم الحالة بشكل كبير على عمر المريضة وعلى سوابقها والتي تشير إلى وجود أو عدم وجود إباضة. فالبالغات اللواتي تم استبعاد وجود حمل أو أخماج لديهن واللواتي تشير سوابقهن إلى وجود نزف بسبب عدم الإباضة قد لا يحتجن إلى فحوصات باضعة أجزاء. وبينما من ناحية أخرى فالنساء في فترة ما قبل الضهي واللواتي النزف لديهن غالبا له علاقة بانخفاض وظيفة المبيض فإنهن يحتجن إلى فحوص آخرى مثل التصوير بالأمواج فوق الصوتية وخزعة البطانة الرحمية لنفي الإصابة الرحمية.

تعتمد المعالجة على التشخيص الدقيق. فالبالغات قد يستفدن من المعالجة الأستروجين للتأكد من حصول تكاثر كاف للبطانة الرحمية.بينما النساء في سن ما قبل الضهي مع نزف رحمي غير طبيعي غير مترافق مع تنشؤ قد يستفدن من المعالجة الدورية بالا ستروجين والبروجسترون. و كما أن إزالة البوليبات والأورام العضلية الملساء عند وجودها قد يكون شافيا. و حتى الفحص الكامل قد لا يعكس سبب النزف الشاذ وفي الحالات المعندة الشديدة فإن استئصال الرحم أو استئصال البطانة الرحمية قد تؤخذ بعين الاعتبار.

## المعالجة الهرمونية

غالبا ما تستخدم المعالجة الهرمونية للتحكم بالحمل.فمانعات الحمل الهرمونية يمكن أن يتم إعطاءها عن طريق الفم أو الحقن أو بأشكال مجهزة للزرع. ومانعات الحمل الفموية هي الشكل الأشيع لمانعات الحمل في المجتمعات الصناعية والجدول (70-5) يصف فوائد مانعات الحمل الفموية بينما الجدول (70-6) يوضح مضادات استطباب استخدامها.

وإن تركيب مانعات الحمل الفموية المتوفرة حاليا مؤلف من مشاركة الأستروجين بجرعات تتراوح من (20-50) ميكروغرام مع البروجستين بأنماط متعددة من الجرعات. وإضافة إلى ذلك فإن بعض مانعات الحمل تحوي فقط بروجستين وعندما يتم استخدام حبوب منع الحمل بشكل مناسب وصحيح فإن نسبة إخفاق الحبوب المركبة لا تتجاوز 1-2٪ بينما الحبوب المؤلفة من البروجستين فقط فإن نسبة الإخفاق فيها 4-9٪. وأما بالنسبة لمانعات الحمل بالغرس أو بالحقن مثل ميدروكسي بروجسترون وليفونورجسترول فإن تأثيرها في منع الحمل يدوم إلى عدة شهور. وإن أحدث الوسائل المستخدمة لمانعات الحمل الهرمونية المركبة (استروجين + بروجستين) تتضمن البقعة والحلقة المهبلية والحقن الشهرية.

الجدول 70-5: الفوائد المرافقة لاستعمال مانعات الحمل الفموية

| الجدول 70-5: الفوائد المرافقة لاستعمال مانعات الحمل الفموية |
| --- |
| **تخفيف خطورة الحمل** |
| الإمراضية والوفيات |
| الحمل الهاجر |
| فقر الدم |
| الإجهاض التلقائي والمحرض |
| **تخفيض خطورة الإقامة في المشفى والجراحة النسائية** |
| امراض الحوض الالتهابية والتهاب البوقين والعقم |
| سرطان المبيض |
| كيسات المبيض الوظيفية |
| الأورام الليفية الرحمية |
| سرطان بطانة الرحم |
| نزف رحمي شاذة |
| **فوائد اخرى** |
| تخفيف عسرة الطمث |
| تخفيف تقلبات المزاج وأعراض PMS |
| زيادة لكتلة العظمية |

| الجدول 70–6: مضادات استطبابات مانعات الحمل الفموية |
|---|
| العمر < 35 ومدخنة أو مصابة بارتفاع توتر شرياني |
| قصة حالية أو سابقة لأمراض وعائية دماغية او أمراض وعائية جهازية |
| ضعف ملحوظ في وظائف الكبد |
| قصة حالية أو سابقة لاضطرابات صمية خثرية |
| وجود أو الشك بسرطان الثدي |
| وجود أو الشك بسرطان معتمد على الأستروجين |
| نزف تناسلي شاذ غير مشخص |
| الحمل |
| فرط شحوم الدم الشديد |
| الم رأس شديد بشكل شقيقة وعلامات موضعية |
| ارتفاع توتر غير مضبوط |
| أمراض مرارة عرضية |
| داء سكري غير مضبوط |
| فقر دم منجلي |

قبل أن يتم وصف مانعات الحمل الهرمونية كعلاج، يجب على الطبيب أن يحصل على السوابق الطبية بشكل مفصل وبشكل خاص حول وجود قصة خباثة سابقة أو حالية، وعن آفات الثدي وأمراض الكبد والتهاب الوريد الخثري وارتفاع التوتر الشرياني أو ألم الرأس بسبب الشقيقة أو النشبة والسكري والتدخين كما أن السوابق الطمثية يجب أن تدرس أيضا ووجود قصة نزف رحمي شاذ يجب أن تدفع لفحوص مناسبة قبل البدء بإعطاء مانعات الحمل الفموية. مع إجراء فحص شامل لكل من الدرق والثديين والحوض والبطن.

وعندما يقوم الطبيب بوصف مانعات الحمل الفموية لامرأة < 35 سنة فإنه يجب أن يقوم بمراجعة بعض المسائل. حيث أن المشاركة بين حبوب منع الحمل والتدخين يزيد من خطورة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية والنشبة الإقفارية بسبب التداخل بين تأثير مانعات الحمل المؤهب للتخثر مع شذوذ وظيفة الخلايا البطانية نتيجة التدخين. ويترافق استخدام مانعات الحمل الفموية مع ازدياد نسبة حدوث سرطان الثدي كما لوحظ عند مستعملات مانعات الحمل الفموية انخفاض في نسبة خباثات المبيض والبطانة الرحمية. وتملك النساء في فترة ما قبل الضهي اللواتي يأخذن مانعات الحمل الفموية ضياع عظمي أقل مما يحدث عند اللواتي يأخذن معالجة معيضة بالأستروجين.

ويتم إعطاء المعالجة الهرمونية المعيضة بعد سن اليأس لأسباب عديدة (جدول 70-7). وإن المعالجة المعيضة بالهرمونات قد تتألف من الأستروجين لوحده في النساء اللواتي استؤصلت أرحامهن أو اتحاد بين الأستروجين والبروجستون عند النساء ذوات الرحم السليم. وفي سن الضهي الطبيعي فإن المعالجة الهرمونية المعيضة يمكن أن تعطى لفترة قصيرة من أجل تخفيف أعراض الإياس. وإن نسبة كبيرة من البيانات الملاحظة قد أوحت بنقص في نسبة الأمراض القلبية الوعائية عند النساء اللواتي يطبقن المعالجة المعيضة بالهرمونات. وإن هذا يقود إلى NHI والذي يعد مسؤولا عن الصحة الأولية للمرأة WHI والتي هي التجربة السريرية الأكبر التي تم تبنيها. وظهر حديثا أن البيانات وهيئة المراقبة الوقائية DSMB التابعة لـWHI لم تستمر استخدام مركب الأستروجين والبروجستين في التجربة والتي استخدمت جرعة ثابتة

| الجدول 70–7: استطبابات المعالجة بالأستروجين |
|---|
| غياب او توقف مبكر في وظيفة المبيض |
| عدم تسنج المبيض |
| سن ضهي مبكر تلقائي |
| توقف محرض لدورات الطمث |
| استئصال المبيض |
| الإشعاعات |
| المعالجة الكيماوية |
| انقطاع الطمث بسبب التمارين الشديدة |
| النهم أو القهم العصبي |
| اكتئاب ما بعد الحمل |
| أعراض سن الضهي |
| حركية وعائية |
| بولية تناسلية |
| الجلد والأغشية المحيطية |
| الجهاز العضلي الهيكلي |
| نفسية |
| وظائف تكامل أعلى |
| أرق |
| التعب |
| الضمور البولي التناسلي |
| تجفاف |
| عسرة جماع |
| عسرة تبول وتعدد بيلات |
| سلس بولي إلحاحي |
| سلس بولي جهدي |
| نزف |

يومية منه الأستروجين الخيلي المزدوج وخلات الميدروكسي بروجسترون. وإن القرار النهائي لـ DSMB كان التالي: من أجل اتحاد الأستروجين والبروجسترون لوحظ مخاطر من زيادة أمراض القلب الإكليلية والسكتة الدماغية والصمات الرئوية وسرطان الثدي الغازي وبالمقابل كان هناك تناقص في خطر كسر الورك وسرطان الكولون. ويذكر أنه لم يكن هناك اختلاف في معدل الوفيات أو حدوث سرطانات بطانة الرحم أو حدوث سرطان كلي.

وإن قوة الأستروجين لوحده في الدراسة هي مستمرة وإنه غير معروف فيما إذا كانت البيانات في هذه التجربة السريرية قد تكون مستنتجة من تحضيرات للأستروجين والبروجسترون أو من جداول يعتن جرعات مختلفة (مثال: إعطاء بروجسترون دوري) أو من طرق للولادة. وإن التجارب الأخرى ستحتاج لكي يتم إنجازها للإجابة على هذه الأسئلة. وعلى كل حال:حاليا العلاج بعد سن الضهي يفضل فقط استخدامه لفترة قصيرة كي يخفف أعراض الإياس بدلا من استخدامه لفترة طويلة من الأمراض.

وبالرغم من أن المعالجة بالأستروجين لها فوائد كثيرة عند معالجة النساء اللواتي يعانين من عدم كفاية الأستروجين فإن استخدام الأستروجين غير المعاكس يمرض البطانة وقد ينتج عنه فرط تنسج بطانة الرحم أو نادرا السرطان. لذلك أن النساء في سن الإياس واللواتي يمتلكن أرحاما سليمة ويتلقين معالجة معيضة بالهرمونات يحتجن لتطبيق البروجستينات إما بشكل دوري أو بشكل جرعة يومية صغيرة .

الجدول 70-8: مضادات استطباب المعالجة الهرمونية المعيضة

| مضاد استطباب مطلق | مضاد استطباب نسبي |
| --- | --- |
| وجود أو سوابق مطلق | مضاد استطباب نسبي |
| وجود أو سوابق سرطان ثدي | قصة عائلية لسرطان ثدي |
| كتلة ثدي غير مقيمة | سوابق صمات خثرية |
| وجود سرطان بطاني غير مستأصل | ورم ليفي نازف بشدة أو يزداد حجمه بشدة |
| مرض صمي خثري فعال | انتباذ بطاني رحمي شديد غير معالج |
| أمراض الكبد المزمنة الفعالة | |
| نزف مهبلي غير مفسر | |

حيث أن البروجستينات تعاكس تأثير الأستروجين على الكولسترول من نوع الليبوبروتين عالي الكثافة. كما أن له تأثير مقبض وعائي على العضلات الملس الوعائية. لذلك البروجستينات مستطبة عند المرأة التي أستؤصل رحمها. وإن تأثير المعالجة المعيضة بالهرمونات على سرطان المبيض غير واضح وإن. مضادات استطباب استخدام المعالجة الهرمونية المعيضة موضحة في الجدول (70-8).

وإن جهود هائلة تبذل لإيجاد مادة تملك فوائد الأستروجين النوعية جانبية غير مرغوبة تشكل معدلات مستقبل الأستروجين النوعية للنسيج مجموعة من المركبات حيث ترتبط بمستقبلات الأستروجين وتعمل كمضادات او شادات وافضل مركبين في هذه المجموعة من حيث المواصفات هما رالوكسيفين Raloxifene وتاموكسيفين Tamoxifene واللذين يقومان بدور شاد للأستروجين في النسيج العظمي ويمنعان إعادة النمذجة Remodeling وكلاهما يخفضان مستويات الكولسترول الكلي. وكما أن كل من تاموكسيفين ورالوكسيفين يقوم بدور ضاد للأستروجين في نسيج الثدي وبذلك يعيق نمو الأورام المعتمدة على الأستروجين. وكلا المركبين لهما تأثيرات جانبية غير مرغوبة على أي حال. فعلى النسيج البطاني الرحمي بينما يقوم الرالوكسيفين بدور ضاد للأستروجين ويثبط تكاثر البطانة الرحمية. لذلك يستخدم الرالوكسيفين للوقاية من تخلخل العظام عند النساء في سن ما بعد الضهي وعاليات الخطورة بينما يستخدم التاموكسيفين كمعالجة مرافقة في سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الأستروجينية كما يستخدم للوقاية من سرطان الثدي في تجارب تقييم فعالية الرالوكسيفين في علاج تخلخل العظام فإن نتائج ثانوية قللت سرطان الثدي ايجابي المستقبلات الأستروجينية. وإن تجربة سريرية حالية هي الآن جارية للمقارنة بين فعالية التاموكسيفين مقابل فعالية الرالوكسيفين في تقليل سرطان الثدي في النساء عاليات الخطورة. و إن تطوير مشابه للمستقبلات الأستروجينية نوعية للنسيج والذي يملك تأثيرات شادة للأستروجين خفيفة على النسيج التناسلي ولكن مع تأثير شاد جيد على الأنسجة غير التناسلية يمكن أن يقدم خطة علاجية هامة لتحسين الصحة والقدرة الوظيفية للنساء في سن ما بعد الضهي.

# ج. الأمراض الشائعة عند المرأة

## الأمراض القلبية الوعائية

تقتل الأمراض القلبية من النساء سنويا أكثر مما يقتلن كل أشكال السرطانات. وذات الرئة والسكري. لكن انتشار الأمراض القلبية وعواقبها عند المرأة غالبا ما يقلل من أهميتها. وحيث أنه يتم الاعتقاد بشكل واسع بأن كون الجنس ذكر فإن ذلك يعني ترافقه مع الأمراض القلبية الوعائية والوفيات بسببها بينما كون الجنس أنثى فإن ذلك يعني حمايتها من الأمراض القلبية الوعائية. وإن هذا التعميم صحيح عند كل من الرجال والنساء في فترة البلوغ الباكر. كما أنها تصبح بشكل متطور أقل صحة مع كل عقد من العمر .و حيث تصبح الأمراض القلبية متساوية الانتشار تقريبا بين كل من الرجال والنساء في العقدين السابع والثامن. لكن الفروق الهامة تظهر عند تقدير درجة تأثير عوامل الخطورة في تطور التصلب العصيدي في الشرايين الإكليلية وظهوره وأعراضه السريرية والإمراضية والوفيات الناتجة عن الحوادث الإكليلية. فالنساء غالبا يتطور لديهن المرض بعد حوالي (10) سنوات من حدوثه عند الرجال. و على أية حال فإن المرأة عندما تعاني احتشاء في العضلة القلبية فإن عواقبه تكون بشكل أساسي أسوأ إنذارا من مقابله عند الرجال. فالمرأة التي تشتكي من احتشاء عضلة قلبية غالبا ما يكون تدبيرها أقل هجومية من قبل الأطباء . والمقارنة بين النساء تبعا للعرق تظهر بأن الوفيات الأمريكيات من أصل أفريقي بسبب الأمراض القلبية أعلى ب34٪ منها عند النساء البيض.

وإن عوامل الخطورة لأمراض القلب الإكليلية عند النساء هي بشكل عام نفسها عند الرجال .(انظر الفصل9) مهما يكن فإن تأثير بعض عوامل الخطورة يختلف بين النساء والرجال . على سبيل المثال إن الداء السكري يزيد احتمال تطوير أمراض قلبية إكليلية ب(3-7) أضعاف عند النساء بالمقارنة مع (2-3) أضعاف عند الرجال. وإن مستويات قليلة من الشحوم البروتينية عالية الكثافة في HDL الكولسترول هي مؤهب أقوى لحدوث أمراض إكليلية عند النساء بالمقارنة مع الرجال .و كما أن ارتفاع الشحوم الثلاثية يشكل عامل خطورة أكثر أهمية عند النساء بينما ارتفاع التوتر الشرياني له تأثير متساوي كعامل خطورة الأمراض الإكليلية عند كل من الرجال والنساء.

الجدول 70-9: تأثير الأستروجين على عوامل الخطورة القلبية

| عامل الخطورة | التغيير |
|---|---|
| التأثير على الشحوم | |
| LDL | انخفاض |
| HDL | ارتفاع |
| TG | ارتفاع |
| البروتينات الشحمية | ارتفاع |
| التأثير على البطانة الوعائية | |
| اندوثلين (مقبض وعائي) | انخفاض |
| EDRF (موسع وعائي) | ارتفاع |
| تأثيرات أخرى | |
| أكسدة الشحوم البروتينية منخفضة الكثافة | انخفاض |
| التكاثر الخلوي | انخفاض |

والتحكم في الضغط الشرياني وضبطه ينتج عنه نتائج متساوية في تخفيض خطورة الإصابة بالأمراض الإكليلية عند كل من الرجل والمرأة ، وبالرغم من كل ذلك فإنه يوجد عدد أقل من الأدلة المتوفرة والتي تشير إلى أن تعديل عوامل الخطورة عند المرأة يخفف من احتمال الإصابة بالأمراض الإكليلية .فتخفيف الكوليسترول عند امرأة مثبت لديها الإصابة بمرض شرياني إكليلي له دور ثانوي هام في الوقاية . وعلى أية حال فإن النساء مع فرط كوليسترول الدم قلما يعالجن بالمقارنة مع الذكور الذين يعانون من هذا الاضطراب .و كما يشكل تدخين السجائر بشكل خاص عامل خطورة هام جدا عند النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل، والذي آخذ يزداد بمعدلات عالية بين الشابات من النساء بالمقارنة مع الشباب من الرجال. وإن تأثير العوامل النفسية كالاكتئاب (يحدث أكثر بخمس مرات عند النساء) والدعم الاجتماعي والاقتصادي (والذي يقل عند النساء المتقدمات بالعمر) والاستجابات للضغوط الخاصة بكل جنس تتطلب المزيد من الدراسة.

وتشير معظم الدراسات الموجودة إلى أن خطر الإصابة بأمراض القلب الإكليلية انخفض لدى النساء اللواتي يتناولن معالجة هرمونية معيضة. وبعد سن الضهي تتضمن التأثيرات الحيوية الوقائية للأستروجين على الجهاز القلبي (جدول70-9) تنظيم لإفراز الخلايا البطانية لـ (Nitric Oxide)، وزيادة في الشحوم البروتينية عالية الكثافة ونقص في نسبة البروتينات الشحمية قليلة الكثافة والفيبرينوجين ومضادات تكاثر الخلايا العضلية الملساء وتأثيرا مضادة للأكسدة، ومهما يكن فإن البيانات الوبائية والتي توجه إلى طريقة استخدام الأستروجين للوقاية من أمراض القلب الإكليلة لها شروط هامة، بالإضافة إلى الفروق بين عوامل الخطورة والإجراءات الصحية بين مستخدمات الأستروجين واللاتي لا يستخدمنه. أخفقت إحدى التجارب السريرية الكبيرة (القلب والمعالجة المعيضة بالأستروجين والبروجسترون) (HERS) عند النساء اللواتي يعانين من أمراض إكليلية في إيجاد فروق في الوفيات ونسبة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية بين الفئات المعالجة وغير المعالجة. وتظهر الحقيقة زيادة مبكرة في الحوادث القلبية الوعائية في المجموعة المعالجة. وبشكل مشابه، فإن المعالجة المعيضة بالأستروجين في التصلب العصيدي عند النساء المصابات، والتي تتضمن المعالجة بالأستروجين لوحده بالإضافة إلى أستروجين بروجستيرون. وعلاجات وهمية، لا تظهر فائدة من المعالجة الهرمونية. وترتبط هاتين التجربتين مع معلومات WHI والتي تقترح عدم الفائدة من استخدام المعالجة الهرمونية للوقاية من الحوادث القلبية الوعائية في النساء ذوات التصلب العصيدي.

ويوجد اختلافات هامة بين الرجل والمرأة في التظاهرات السريرية حول أمراض الشرايين الإكليلية حيث يشكل احتشاء العضلة القلبية في الغالب التظاهرة الرئيسية عند الرجال، بينما يشكل الخناق في الغالب أهم التظاهرات عند المرأة. والمرأة المصابة بأمراض الشرايين الإكليلية لديها بشكل ملحوظ معدلات وفيات أقصر وأطول الأمد بعد احتشاء العضلة القلبية. وتتعرض النساء بعد احتشاء العضلة القلبية بضعف مقدار إصابة الرجال لقصور قلب احتقاني وخناق صدري متكرر واحتشاءات متكررة. والعوامل التي يمكن أن يكون لها علاقة في كون العواقب أسوأ عند النساء هي التقدم بالعمر عند ظهور الأعراض والانتشار الأوسع للسكري وارتفاع الضغط. وكما أن نماذج المعالجة أيضاً تختلف بين النساء والذكور، حيث أن النساء تخضع بشكل أقل لإجراءات باضعة مثل القثطرة القلبية وإجراءات إعادة النوعية. وإن الاختلافات الاختلافات الهامة في تفسير الطبيب لأعراض المريض وتقييم الطبيب لخطورة أعراض المريض يمكن أن تساهم أيضا في اختلافات العواقب تبعا للجنس.

تشكل النشبة الدماغية السبب الثالث المؤدي للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية والسبب الأهم للعجز فيها، وبالرغم من أن الرجال لديهم انتشار أعلى للنشبة فإن نسبة الوفيات بسبب النشبة أعلى عند النساء، كما أن انتشارها يتصف بالزيادة عند الأمريكيات من أصل إفريقي عند المقارنة بالنساء البيض. ومن عوامل الخطورة المعروفة للنشبة عند كل من المرأة والرجل نذكر ارتفاع الضغط والداء السكري وهما أكثر شيوعا لدى النساء .كما أن معدل حدوث النشبة لا يتأثر بالمعالجة الهرمونية المعيضة بالرغم من أن نسبة الوفيات يمكن أن تنقص بهذه المعالجة .

## تخلخل العظام

تخلخل العظام هو مرض يمكن الوقاية منه وقابل للعلاج. حيث أن العديد من النساء لا يدركن أنهن مصابات بتخلخل العظام حتى يصبن بكسر مهدد للحياة .و كما أن النساء البيض غالبا ما يصبن بعد سن الضهي بتخلخل العظام. فحوالي 15٪ من النساء الأمريكيات بعمر أكبر من (49) سنة يعانين من تخلخل العظام وحوالي 40٪-50٪ لديهن كتلة عظمية ناقصة حيث تعاني في الولايات المتحدة (5) ملايين امرأة من تخلخل العظام و(15) مليون لديهن كتلة عظمية ناقصة، بينما بالمقارنة مع الرجال نجد(1.5) مليون رجل بعمر (<49سنة) لديهم تخلخل عظام و(6.5) مليون رجل لديهم كتلة عظمية ناقصة. وفي عام 1995م تم إنفاق 13 بليون دولار لمعالجة الكسور المرافقة لتخلخل العظام و(80٪) منها كانت لمعالجة النساء. وإن مستقبلات الأستروجين الموجودة في النسيج العظمي، وإنتاج الأستروجين بعد البلوغ بالإضافة إلى فعاليات تمارين تحمل الوزن، كلها عوامل هامة للحصول على الحد الأقصى من الكثافة العظمية عند البالغين .و كما أن فقدان الأستروجين بعد الضهي وما ينتج عنه من تراجع في تركيب العظم الجديد بالإضافة إلى الجنس والعرق والحالات التي تترافق بانقطاع طمث ثانوي متضمنة اضطرابات التغذية هي عوامل خطورة رئيسية في التأهب لتخلخل العظام. قامت الجمعية الوطنية لتخلخل العظام بتعريف ما يلي على أنها عوامل خطورة رئيسية في تطوير الكسور عند المرأة وهي: وزن

الجسم الخفيف (أقل من 58كغ) والتدخين المستمر والقرابة من الدرجة الأولى مع سوابق شخصية للكسور بسبب رضوض خفيفة (انظر الفصل 75) وعلامة عند العرق القوقازي والضهي المبكر والمعالجة بالتسيروئيد.

تم تعريف تخلخل العظام بحدوث في الكثافة المعدنية العظمية انحراف معياري بمقدار (2.5) أدنى من القيم العظمى عند الشباب البالغين. ويتصف الأشخاص الذين لديهم كثافة معدنية عظمية مع انحراف معياري بـ (1-2.49) أدنى من القيمة الرئيسية بكونهم ناقصي العظم أو لديهم كتلة عظمية ناقصة. وإن تقنية تقييم كثافة النقي العظمي تم شرحها في الفصل (75) وبسبب أن المدخلات الدوائية لمعالجة تخلخل العظام تكون أفضل نتائجها على العمود الفقري .فإن الكثافة المعدنية العظمية للعمود الفقري تستخدم لتقييم مدى الاستجابة للمعالجة.

وبسبب كون المعالجة فعالة جدا في النساء ما بعد سن الضهي. فإن العناية الصحية الأساسية يجب أن تتضمن مدى احتمال حدوث تخلخل عظام المرأة لذلك قياس الكثافة العظمية المعدنية امر مطلوب لكل امرأة لديها عوامل خطورة (انظر الجدول 75-1) بالإضافة للمرأة التي لديها نقص عظمي أو نقص في الطول أو تغير في شكل العمود الفقري على الصورة الشعاعية للعمود الفقري.

تتطلب المعالجة والوقاية من تخلخل العظام المحافظة على مقدار كاف من الكالسيوم والفيتامين د (VITD) خلال كامل فترة الحياة بالإضافة إلى تمارين تحمل الوزن المنتظمة. وكما أن الفيتامين D يجب أن تتم إضافته للأشخاص وخاصة المتقدمات بالعمر والذين لديهن خطر عوز فيتامين D. وإن المعالجات الحالية والمستقبلية لتخلخل العظام عند المرأة موجود في الجدول (70-10) حيث أن المعالجة المعيضة بالأستروجين تشكل الوسيلة الأكثر فعالية للوقاية ومعالجة تخلخل العظام عند النساء بعد سن الضهي. حيث يقوم الأستروجين بتثبيط الارتشاف العظمي وإن المعالجة بالأستروجين تكون أكثر فعالية إذا تم البدء بها خلال 5 سنوات من الإياس. وإن الأستروجين المنضم، الاستراديول الميكروني وMicronized Estradiol والأستروجين عبر الجلد، كلها فعالة في تخفيض فقدان العظم في كل من العمود الفقري وعنق الفخذ. كما أن المعالجة بالبروجستين (Progestin) يجب أن تعطى مع المعالجة المعيضة بالأستروجين لتخفيف خطر الإصابة بفرط تنسج البطانة الرحمية والسرطان والتي تنتج عن المعالجة بالأستروجين غير المعاكس وتأثيره على الرحم. وبشكل الرالوكسيفين معدل إنتقائي لمستقبلات الأستروجين يمنع ضياع العظم من العمد الفقري والورك ولكن بدرجة أقل من فعالية المعالجة المعيضة بالأستروجين أو بالأليندرونات Alandronate ولكن الميزة الملفتة في الرالوكسيفين أنه لا يعرض البطانة الرحمية. لذلك فإن إعطاء البروجستين بشكل دوري غير ضروري والذي جعل من الرالوكسيفين دواء مقبول لدى النساء اللواتي لا يرغبن في استخدام المعالجة المعيضة الدورية بالأستروجين والبروجستين. وإن دور مركبات البيسفوسفونات Biphosphonate والكالسيتونين Calcitonin في منع فقدان العظام مشروح في الفصل 75.

وعلى الرغم من أن نصائح العلاج والوقاية لتخلخل العظام لم تتغير جوهرياً منذ نشر توجيهات المؤسسة العالمية لتخلخل العظام 1998 فإن المعلومات الجديدة لـ WHI تظهر زيادة في مدى الحدوث للحوادث القلبية الوعائية وسرطان الثدي عند النساء اللاتي يأخذن الأستروجين والبروجستيرون. على الرغم من انخفاض مدى الكسور يمكن أن تبدل نسبة الضرورة للمعالجة الهرمونية لوقاية العظم واستعمال الحرارة لأعضاء أخرى.

يجب أن يتم إنقاص خطر الكسر عند المصابين بتخلخل العظام. ويجب بذل الجهود للتخلص من عوامل الخطورة القابلة للتعديل كالتدخين أو فرط الكحول. ويجب أن تتضمن الأساليب المتبعة لمنع السقوط الحد من الأدوية المهدئة ودعم التمارين كما يجب تجنب حمل الأشياء الثقيلة.

وأخيرا، فإنه يجب أن يحدد الأهداف المنطقية للمعالجة فالمعالجة الفعالة سوف تخفض نسبة الكسور إلى النصف ولكنها لا تلغي إمكانية حدوثها كما ويجب إعطاء المريضات مع أعراض كسر جديد المسكنات المناسبة. وعلى الطبيب أن يناقشهن بأهمية متابعة المعالجة لتخلخل العظام.

الجدول 70-10: أساليب المعالجة الحالية والمستقبلية لتخلخل العظام والوقاية من تخلخل العظام عند المرأة

| الدواء | الجرعة | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|
| الأستروجينات المتضمة Conjugated Estrogins | 0.625 ملغ/ اليوم | مضض أو زيادة حجم الثدي<br>التهاب المهبل بالمبيضات<br>الأمراض الصمية الخثرية<br>غثيان أو إقياء |
| Micronized Estradiol استراديول ميكروني | 0.5ملغ/ اليوم | نفس التأثيرات السابقة |
| Trams Dermal Estradiol استراديول عبر الجلد | 0.05 -0.1 ملغ / اليوم ++ | نفس التأثيرات السابقة بالإضافة إلى تهيج الجلدي في مكان تطبيقه |
| Raloxifene❖ رالوكسيفين | 60 ملغ / اليوم | مرض صمي خثري |
| Alendronate | 5ملغ/اليوم أو 35ملغ/الأسبوع، 10ملغ/اليوم للوقاية، 70ملغ/اليوم. | التهاب المري |
| Risendronat | 30 ملغ \ اليوم | التهاب المري |
| كالسيوم | 1000 -1500 ملغ/اليوم | |
| فيتامين D Treatment Only | 400-800 وحدة دولية/اليوم | |
| SalmonCalcitonin - كالسيتونين السلمون | 200 وحدة دولية / اليوم | غثيان، هبات ساخنة، إسهال |

## سرطان الثدي وآفات الثدي السليمة

سرطان الثدي هو الخباثة الأكثر شيوعا عند المرأة. حيث يشكل حوالي 30٪ من سرطانات المرأة ويسبب حوالي 40000 وفاة سنوياً. وتتضمن عوامل الخطورة لتطور سرطان الثدي عند النساء السن المتقدمة والقصة العائلية والطمث المبكر وتأخر الضهي والمعالجة بالأستروجين وعديمات الولادة أو أول ولادة بعد 25سنة. يتم تشخيص 15٪ من سرطانات الثدي عند النساء بعمر أقل من 40 سنة. وتكون نسبة حدوث سرطان الثدي عند المرأة بعمر 80سنة هي (1) من كل (10) نساء. وتترافق طفرات معينة موروثة في المورثات BRCA-1 وBRCA-2 مع ازدياد في نسبة حدوث سرطان الثدي.

دور الهرمونات المبيضية في حدوث سرطان الثدي غير مفهوم بشكل كامل. ويخفض التاموكسفين والذي يلعب دور مضاد أستروجين نسيج الثدي من نسبة حدوث سرطان الثدي في الثدي المقابل عند امرأة لديها ورم إيجابي مستقبلات الأستروجين. وقد يلعب التاموكسيفين دور شاد للأستروجين في النسيج الرحمي. وهذا يفسر الزيادة الملاحظة في حدوث سرطان البطانة الرحمية عند اللواتي يعالجن بالتاموكسيفين. وإن التجربة التي تقارن الرالوكسيفين مع التاموكسيفين للوقاية من سرطان الثدي يعاد العمل بها لأن الرالوكسيفين ليس لديه شادات في النسج البطاني للرحم..

وبالرغم من أن التقصي الوراثي والمعالجة الهرمونية الممكنة ما تزال أساليب واعدة لتخفيف نسبة حدوث سرطان الثدي، فإن التقصي بحثا عن سرطان الثدي يشكل أفضل الأساليب المتوفرة لتخفيض نسبة الوفيات بسبب سرطان الثدي. وإن تصوير الثدي الشعاعي (Mamography) اكثر حساسية من فحص الثدي لكشف السرطانات الصغيرة . على أية حال فإن تصوير الثدي الشعاعي يفشل في كشف 10٪- 15٪ من سرطانات الثدي. ويلاحظ انخفاض الوفيات بسبب سرطان الثدي بشكل ملحوظ عند النساء بعمر اكبر من 50سنة اللواتي يقمن بإجراء تصوير شعاعي للثدي بشكل سنوي بالإضافة إلى فحص الثدي وبالرغم من وجود جدل حول طبيعة إجراء التقصي المناسب للنساء بعمر 40 - 49سنة فإن المجمع الأمريكي للسرطان ينصح بضرورة خضوع النساء بعمر 40 -49سنة للتقصي بإجراء تصوير شعاعي للثدي .و يشكل الفحص الذاتي للثدي كل شهر بالإضافة إلى الفحص السريري السنوي من قبل الطبيب إجراءات تقصي هامة .

ومن الهام أن يتم تقييم شكوى النساء من الثدي بشكل دقيق لنتجنب التأخير في تشخيص سرطان الثدي. وإن حدوث سرطان الثدي يمكن أن يكون وراء ظهور كتلة في الثدي تزداد مع التقدم بالعمر. وغالبا ما تكون الكتل في الثدي عند البالغات أورام غدية ليفية (Fibroadenoma) حيث أن 10٪ من كتل الثدي بعمر 25-40 سنة تكون خبيثة بينما تشكل 35٪ عند النساء بعمر 35-55سنة كما تشكل الكتل الخبيثة السرطانية 85٪ من كتل الثدي عند النساء بعمر أكبر من 55سنة. تشكل الأورام الغدية الليفية حوالي 25٪ من كتل الثدي عند النساء بعمر 215-40 سنة وتشكل 10٪ عند النساء بعمر 35-55 سنة. و أما آفات الثدي الكيسية الليفية فإنها تشكل حوالي 55٪ من كتل الثدي بعمر 25-40 سنة وتشكل 30٪ بعمر 35-55 سنة. ويتم تمييز الكتل الكيسية بسهولة عند الكتل الصلبة وذلك بأخذ رشافة بإبرة رفيعة . ويجب تقصي الكيسات التي تحوي سائل مدمى أو التي لا تزول بالارتشاف بشكل أفضل عن طريق الخزعة. يتطلب وجود احمرار الثدي أو غؤور الجلد إجراء خزعة ليتم نفي السرطان حتى ولو أخفق فحص الثدي والتصوير الشعاعي في إيجاد كتلة محددة .أما بالنسبة لسرطانة باجيت (Paget) فيجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند حدوث توسف للحلمة ويتم نفيها بخزعة استئصالية. وإن تصنيف المراحل وأساليب المعالجة تمت مناقشتها في الفصل 56.

ألم الثدي شكوى شائعة. ويجب تقييم كتلة ثدي مرافقة بشكل كامل لاستبعاد وجود سرطان ثدي وإن تعديل الغذاء لإنقاص تناول الكافئين قد يفيد عند بغض من لديهن ألم ثدي. ومع أن مانعات الحمل الفموية لا تسبب ألم ثدي فإن المعالجة الهرمونية المعيضة قد تسببه. وتغيير جرعة الأستروجين قد يفيد.

## سرطان عنق الرحم والرحم والمبيض

خباثات الطريق التناسلي عند الأنثى حوالي 70000 أمريكية كل سنة مع أكثر من 20000حالة وفاة في كل سنة والتي تعود لسرطات كل من المبيض والرحم وعنق الرحم.

انخفضت نسبة حدوث سرطان عنق الرحم والوفيات الناتجة عنه بشكل كبير في الولايات المتحدة خلال الـ 30سنة الماضية. ويعود الانخفاض إلى الاستخدام الواسع للطاخة بابانيكولا أي لطاخة عنق الرحم وعندما تكون نتيجة لطاخة واحدة سلبية فإن نسبة حدوث السرطان تنخفض بـ45٪ بينما تنخفض تسع لطاخات سلبية خطر حدوث سرطان عنق الرحم بـ 99٪. والنصائح المتكررة بإجراء لطاخة لعنق الرحم تحدد بأن هناك لطاخة رئيسية ينم إجراؤها بعمر 18سنة أو عندما تصبح البالغة فعالة جنسيا، حيث يجب إجراء ثلاث لطاخات سنويا مع تكرار معين يتم تحديده حسب وجدود عوامل خطورة. ومعظم أورام عنق الرحم هي أورام شائكة الخلايا وقد وجد في حوالي 90٪ منها الـ DNA الخاص بالفيروس الحليومي البشري (HPV). وآكثر 90٪ من آفات عنق الرحم داخل البشروية هي طليعة لسرطان عنق الرحم وتحوي على DNA الـ (HPV) الأمر الذي يقترح دوراً لـ (HPV) في الاستحالة الورمية، يمكن أن يسبب أكثر من 25 نمط لـ (HPV) أخماجا في السبيل التناسلي الشرجي عند الإنسان لكن بعض أنماط الفيروس الحليومي البشروي (HPV) تسبب آفات داخل بشروية شائكة منخفضة الدرجة، بينما تسبب أنواع خاصة أخرى والتي هي غالبا النمطين 16و18 آفات داخل بشروية عالية الدرجة وسرطانات شائكة الخلايا . وينتج عن الاندماج الفيروسي للنمطين 16و18زيادة في التعبير عن بعض البروتينات الفيروسية والتي تقوم بالارتباط بإزالة تفعيل بروتينات الخلية التي تكبت التكاثر الخلوي والذي ينتج عنه فوائد معينة للخلية المخموجة بالـ HPV وإن المعلومات حول التصنيف المرحلي والمعالجة وإنذار سرطان عنق الرحم موجودة في الفصل (56).

يشكل سرطان بطانة الرحم حوالي 7٪ من كل الخباثات عند المرأة في الولايات المتحدة الأمريكية وعلى عكس سرطان عنق الرحم فإن سرطان بطانة الرحم في ازدياد في الولايات المتحدة وربما يعود ذلك إلى وجود عدد كبير من المتقدمات بالسن وأغلب أورامه هي أورام غدية بالرغم من كون نسبة صغيرة من هذه الأورام هي أغران (Sarcoma)، ولا يوجد حتى الآن طريقة مقبولة لتقصي سرطان بطانة الرحم ولا تشكل لطاخة العنق POP طريقة حساسة للتحري، على أية حال، إن وجود خلايا بطانية غير نموذجية في لطاخة عنق الرحم عند امرأة قبل سن الضهي أو أي خلية بطانية عند النساء بعد سن الضهي يجب أن يدفع نحو مزيد من البحث لنفي سرطان البطانة. وإن العرض

الأكثر ظهورا هو النزف الرحمي الشاذ. و إن أي نزف رحمي شاذ لدى امرأة بعد سن الضهي أو تغير في شكل النزف عند مريضة تخضع للمعالجة الهرمونية المعيضة يتطلب فحص شامل والذي يتضمن خزعة رحم.

يحدث سرطان المبيض عند حوالي امن كل 70 امرأة في الولايات المتحدة. وعلى عكس سرطان عنق الرحم فلا يوجد طريقة فعالة للمسح. بينما سرطان بطانة الرحم يتظاهر في مراحله الباكرة بنزف شاذ فإن سرطان المبيض غالبا غير أعراضي حتى يتطور المرض إلى مراحل متقدمة (انظر الفصل 56).

## الأمراض المنقولة بالجنس، وأمراض الحوض الالتهابية

إن الانطباع الصحي حول الأمراض المنقولة بالجنس (STDs) بأنها تنقل بشكل غير متناسب مع المرأة. وإن المرأة أكثر تعرضا للإصابة بمعظم الأمراض المنقولة بالجنس. وإن تشخيصها أكثر صعوبة عند المرأة لأن الخمج الحاد يمكن أن يكون لا أعراضي. ويمكن أن ينتج عنها عواقب جدية مثل آفات الحوض الالتهابية (PID) والعقم وزيادة الإمراضية والوفيات في فترة ما حول الولادة وفي مرحلة الوليد. وسرطانة عنق الرحم. وإن أي شخص يقوم باتصال جنسي هو معرض لخطر الإصابة بأحد الأمراض المنقولة بالجنس (STD). وفي حالة الأخماج القابلة للعلاج مثل أخماج المتدثرة (Chlamydia) والإفرنجي (Syphlis) وداء المكورات البنية (Gonorrhea) من الهام معالجة جميع الذين على اتصال جنسي والأشخاص المخموجين. ويجب أن تقوم العيادات التي تقدم المعالجة للمرأة بشكل مفرد أيضا إما بتعديل نمط حياتها اليومي ومعالجة الذكر الذي على اتصال جنسي معها أو القيام بترتيبات للحصول على العلاج المناسب للشريك لجنسي. ويقدم الفصل 106معلومات خاصة حول المعالجة المقترحة لكل خمج حسب العامل المرض المسبب.

بعض الإجراءات المتبعة للبحث عن بعض العوامل الممرضة فعالة في التحري عن وجود الأخماج عند عدد كبير من المصابين اللاأعراضين ولأن 75٪ من النساء المصابات بالمتدثرة التراخومية لاأعراضيات وحوالي 20٪-40٪ من النساء المصابات قد يحدث لديهن آفة حوضية التهابية (PID) ولهذا فإن إجراءات البحث عن المتدثرة التراخومية هي أحد الإجراءات الهامة للحد من امراضيتها. والبالغين معرضين لخطر أكبر حيث يقدر أن كل 1 من 10أشخاص يتعرض للإصابة بهذه الجرثومة. وينصح تكرار البحث عن جرثوم المتدثرة التراخومية عند البالغين الفعالين جنسيا وللنساء بعمر 20-24سنة، خصوصا إذا لم تكن المرأة تستخدم موانع حمل حاجزية أو لديها شريك جنسي جديد أو شركاء متعددين ويمنع علاج المرأة الحامل المصابة به انتقال المرض إلى الجنين أثناء الولادة. وينصح الأشخاص المعالجين من الإصابة بالمتدثرة التراخومية بالامتناع عن العلاقات الجنسية بعد إعطاء جرعة دوائية واحدة أو بعد إعطاء خطة علاجية لسبع أيام كاملة.

عند الإصابة بالنيسيريات البنية فإن نسبة كبيرة من النساء المصابات لاأعراضيات و 10٪-40٪ من النساء غير المعالجات يتطور لديهن آفة حوضية التهابية (PID) وبالرغم من أنها أقل شيوعا من المتدثرة التراخومية فإن معدلات الإصابة بالمكورات البنية ازدادت بين البالغين في عدد من المناطق الجغرافية، لذلك فإن إجراءات البحث ضرورية للحد من هذا الخمج ، حيث يجب فحص كل امرأة لديها خطورة عالية لحدوث الأمراض المنقولة بالجنس (STDS) دوريا تشمل النساء اللواتي لديهن خطورة عالية لكن لايقتصر الأمر عليهن على ما يلي: (1) البالغات الفعالات جنسياً. (2) المرأة التي لديها سوابق إصابة بالسيلان البني. (3) الموسمات. (4) النساء المشردات.

وإن السفلس (Syphilis) هو مرض قابل للشفاء والذي ازداد بشكل درامي بين النساء بكل الأعمار من عام 1985 إلى 1990م. وأصيبت البالغات من النساء بالسفلس بضعف نسبة إصابة أقرانهن من الذكور وذلك في عام 1993. وكما أن الأمريكيات من أصل أفريقي يصبن بنسبة تصل إلى سبع أضعاف نسبة الإصابة لدى كل النساء. وإن الإفرنجي الخلقي هو خمج ولادي مليء بالمصائب والذي يمكن الوقاية منه بشكل كبير، و يجب إجراء الفحوصات المصلية لكل النساء الحوامل. وعلى أية حال لأن ثلث النساء اللواتي يلدن أطفال مصابين بالسفلس الخلقي لا يتلقين عناية طبية قبل الولادة كما أن الفحوص المصلية عند نصف الأمهات اللواتي يلدن أطفال مصابين كانت سلبية خلال النصف الأول من الحمل . ولذلك إعادة الفحوص المصلية عند الولادة هي إجراء مستطب لدى المريضات عالية الخطورة.يجب معالجة كل الولدان من أمهات لديهن الفحوص المصلية إيجابية كما يجب أن يعالج الذين على علاقة جنسية مع الأم.

يجب إجراء تقصي فيروس نقص المناعة البشري (HIV) بشكل روتيني عند كل النساء الحوامل. وذلك لأن معظم النساء المصابات بـ (HIV) لا تظهر لديهن أعراض كما أن المعالجة المناسبة للأم المصابة بـ(HIV) تخفض نسبة انتقال المرض للوليد بنسبة 67٪ على الأقل (أنظر الفصل 107) كذلك يجب أن تكون استشارة التوعية حول الخطر الناجم عن الاتصال الجنسي وخصوصا إذا كان الشريك الجنسي يتعاطى المخدرات وريديا بالإضافة إلى التأثير الوقائي للواقي الذكري (Condom) جزء روتيني من العناية الصحية لكل من الرجل والمرأة.

تشمل (PID) الآفات الحوضية الالتهابية طيف من الاضطرابات الالتهابية في الطرق التناسلية العلوية والتي يمكن أن تشمل: التهاب باطن الرحم، التهاب البوقين، الخرجات البوقية المبيضية بالإضافة إلى التهاب البيتوان الحوضي .حيث تعزى معظم الحالات إلى العضويات الممرضة المنقولة عن طريق الجنس حيث أن البالغات يتعرضن لخطر إصابة أكثر من أي عمر أخر ومن عوامل الخطورة الأخرى المعروفة نجد تعدد الشركاء الجنسيين والعلاقة مع شركاء جنسيين جدد خلال 30يوم. وإن آفات الحوض الالتهابية (PID) هي السب الرئيسي المؤدي للعقم والذي يمكن الوقاية منه، حيث أن إصابة لمرة واحدة بـ(PID) يمكن أن تسبب عقم عند النساء بنسبة 13٪ من المصابات . كما أن معدل حدوث العقم يرتفع بسرعة كبيرة عند تكرار الإصابة بآفات الحوض الالتهابية (PID) حيث أن حولي 30٪ من النساء المصابات يصبن بالعقم بعد الإصابة مرتين بـ(PID) وقد تصل نسبة الإصابة بالعقم عند النساء المصابات إلى 50٪ -75٪ عند تكرار الإصابة بـ(PID) 3مرات أو أكثر. ويشكل الحمل الهاجر التالي وهو السبب الرئيسي المؤدي للوفيات المرتبطة الحمل اختلاط رئيسي عند الأمريكيات من أصل أفريقي.

تشخيص (PID) صعب لسبب تنوع الأعراض والعلامات التي قد تظهر حيث أن العديد من المصابات لاأعراضيات ثلثي المصابات اللواتي أثبت بالتنظير أصابتهن بـ(PID) لا يتذكرن قصة الإصابة بهذا المرض كما أن بعض النساء يمكن أن يتظاهر لديهن أعراض ضعيفة جدا مثل النز المهبلي أو عسرة الجماع (Dyspareunia). وبالرغم من أن تنظير البطن يمكن أن يستخدم لتشخيص التهاب البوقين فإنه ليس متوفر بشكل سهل ليتم استخدامه في جميع الحالات .ولذلك يعتمد تشخيص الـ (PID) على الموجدات السريرية، ولكن لا يمكن لأي من القصة الإمراضية وحدها أو الموجودات السريرية والمخبرية أن تملك الحساسية والنوعية الخاصة بـ (PID) ليتم تشخيصه والمعالجة التجريبية يجب أن يتم البدء بها عند أي مريضة لديها احتمال خطر الإصابة بـ (PID) والتي توجد لديها كل المعايير التالية ولا يمكن التعرف

**الجدول 70-11: الخطط العلاجية لآفات الحوض الالتهابية**

**طريقة المعالجة الوريدية**

Cefotetan: 2غ كل 12ساعة أوCefoxitin 2غ كل 6ساعات + Doxycyline 100غ كل 12 ساعة

Clindamycin: 900ملغ كل 8ساعات + Gentamicin 2ملغ/كغ بجرعة تحميل ثم تتبع بجرعة 1.5 ملغ/كغ كل 8ساعات*

**الطرق العلاجية الأخرى**

Ceftriaxone: 250ملغ عضليا (جرعة وحيدة) او Cefoxitin 2غ عضليا (جرعة وحيدة) مع Probenecid 1غ + D0xycycline 100ملغ مرتين باليوم لمدة 14 يوم

*بالرغم من أن الجرعة اليومية من Gentamicin لم يتم تقييم فعاليتها في معالجة آفات الحوض الالتهابية فإنها فعالة في معالجة حالات مشابهة

على أي تشخيص آخر لديها: (1) مضض في أسفل البطن. (2) مضض في الملحقات (3) مضض بتحريك عنق الرحم. ويتوفر المزيد من الدعم للتشخيص عند وجود نز شاذ من عنق الرحم. ووجود قصة إصابة بخمج النايسريات البنية (N.gonorrhed) أو المتدثرة التراخومية (C.Trachomatis) وهناك معايير مثبة الـ(PID) هي (1) دليل تشريحي أمراضي على وجود الانتباذ الباطني الرحمي بالخزعة البطانية الرحمية.(2) أنبوبي فالوب متسمكين ومملوءين بالسوائل مع وجود أو عدم وجود سائل حر في الحوض أو بوجود خراجات مبيضية بوقية تظهر في تصوير البطن(3) مشاهدة شذوذات تتوافق مع (PID) بتنظير البطن. والاشتباه ولو بشكل خفيف بهذا التشخيص والبدء بالمعالجة التجريبية عند المرأة التي تشكو من أمراض غير نموذجية هو أمر ضروري.

يقدم الجدول (70-11) الطرق العلاجية المقترحة من قبل مراكز التحكم بالأمراض والوقاية منها ولا توجد بيانات متوفرة حاليا للمقارنة ما بين المعالجة بالحقن مع المعالجة الفموية أو بين إجراءات علاج المريضة داخل المشفى أو المريضة الخارجية المنتقلة. وإن و إن الجدول (70-12) يتضمن المعايير الحالية التي تقتضي إقامة مريضة الـ (PID) في المشفى: المريضة يجب أن تظهر تحسن سريري ملحوظ خلال 3أيام من بدء المعالجة، أما المريضة التي استمرت لديها الحمى أو لم يظهر لديها تحسن في مضض البطن والملحقات وعنق الرحم بالحركة فهذا يتطلب القيام بإجراءات تشخيصية أخرى بالتدخل جراحياً. ويجب تقييم إصابة الشركاء الجنسيين للمصابات بالـ (PID) بـ (STDS) الأمراض المنقولة للجنس ويجب أن يتلقوا العلاج الخاص بالمتدثرة التراخومية والنايسريات البنية حتى ولو لم تظهر الدراسات التشخيصية أي دليل على الإصابة بها.

## السلس البولي

السلس هو خروج البول لاإراديا، والذي يحدث عندما يتجاوز الضغط ضمن المثانة الضغط ضمن الإحليل. يصنف كما يلي: السلس الجهدي (والذي له علاقة بتغير الوضعية أو مناورة فالسالفا عند السعال أو العطاس) والسلس الزحيري (تسرب البول مع الرغبة الشديدة بالتبول)، والسلس البولي بالإفاضة (إن الضغط في المثانة المتوسعة

**الجدول 70-12. المعايير التي تؤدي لدخول المصابات بـ (PID) إلى المشفى**

الحالات الإسعافية الجراحية التي لا يمكن نفيها مثل: التهاب الزائدة (Appendicitis)

- إذا كانت المصابة حامل
- المريضة لا تستجيب للمعالجة بالصادات عن طريق الفم
- المريضة غير قادرة على تحمل أو متابعة الجرعة الدوائية
- المريضة لديها مرض شديد، أو غثيان أو إقياء، أو حمة شديدة
- المريضة لديها خراجات بوقية لفيرية
- المريضة ناقصة المناعة (مثل المريضة المصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة مع انخفاض في تعداد CD4، أو تناول مثبطات مناعية، أو لديها مرض آخر)

لأقصى حد يتم تخفيفه بسيلان البول من المثانة بالإضافة) والسلس الوظيفي (وهو فقدان البول نتيجة للعوامل الخارجية، مثل الإصابة بالنشبة الدماغية أو عدم القدرة على الحركة ) إن السلس البولي شائع عند النساء: حيث في الواقع تشكل نسبة حدوثه حوالي 25٪ من النساء بعد سن الضهي. وبالمقارنة فإن حدوثه غير شائع عند الرجال. إن إحليل المرأة السليمة يتألف من عدد من الثنيات التي تشكل صمام من المخاطية. تملك الخلايا الإحليلية المخاطية مستقبلات أستروجين والذي هو ضروري للمحافظة على فعالية وظيفة المخاطية الإحليلية. ويمكن أن يحدث السلس الجهدي في فترة ما حول سن الضهي بسبب فقدان المرونة والتوتر في البشرة الإحليلة، بالإضافة إلى الشذوذات التي تحدث في المخاطية الإحليلية بسبب الأستروجين. قد يحدث خلل وظيفة مخرج المثانة بسبب وجود قيلة مثانية إحليلية (هبوط المثانة والإحليل إلى المهبل) أو ضعف مقوية المعصرة الخارجية (مثل أذية العصب الاستحيائي) أو عدم كفاءة عنق المثانة (غالبا بسبب إجراء جراحي باضع سابق مثل: تثبيت الإحليل Urethropexy).

يجب أن يتضمن تقييم المرأة التي تعاني من السلس القصة المرضية والتي تشخص بشكل واضح نوع السلس وتكراره والمعالجات الحالية. والمشاكل الطبية المرافقة (مثل: الداء السكري - إصابة عصبية بدئية) بالإضافة إلى الحالة الهرمونية الحالية. والتي تؤلف عنصر هام من القصة المرضية. ويجب أن يتضمن الفحص الجسدي فحص كامل للحوض مع فحص دقيق لمخاطية المهبل والإحليل، بالإضافة لإجراء فحص عصبي كامل. وكذلك فحص المستقيم والذي يقدر بشكل خاص الاسترخاء وتوتر المعصرة بالإضافة إلى وجود أو عدم وجود القيلة المستقيمية. أو وجود غمزة شرجية. وتحري القدرة على تقليص المعصرة إراديا، وللمزيد من التحري يجب أن يتضمن الفحص تحليل البول وزرعه لنفي وجود خمج بولي كما يجب التحري عن وجود ثمالة بولية بعد الإفراغ، ويستطب تحويل المريضة إلى طبيب بولية تناسلية لإجراء فحص الديناميكية البولية عند المرضى مع سوابق جراحة حوضية ، أو سلس بولي ليلي، أو سلس دائم أو زيادة الثمالة البولية بعد الإفراغ أو سوابق أو وجود دلائل على مرض عصبي، تعتمد المعالجة

الجدول 70–13: أساليب المعالجة الحالية والمستقبلية لتخلخل العظام والوقاية من تخلخل العظام عند المرأة

| العلاج | الاستطباب | الجرعة البدئية |
|---|---|---|
| Oxybutynin Chloride | السلس الزحيري | 2.5ملغ من (1-3) مرات في اليوم |
| | تعدد البيلات/الزحير | |
| -SulfateHyoscyamine | السلس الزحيري | 2/1 (حبة 0.375ملغ) مرة لمرتين في اليوم |
| | تعدد البيلات /الزحير | |
| Propantheline- Bromide | السلس الزحيري | 10ملغ (1-3) مرات في اليوم |
| | سلس مختلط | |
| Pseudoephedrine* | السلس الجهدي | 30ملغ (1-3) مرات في اليوم |
| | السلس الجهدي | 50ملغ (1-3) مرات في اليوم |

*أفضل ما تغطى هذه الأدوية في وصفات تحرير الدعم.

حيث أن الخبراء لا يتفقون حول أن تحري الحركية البولية هو ضروري قبل إجراء العمل الجراحي لكل النساء المصابات بالسلس الجهدي دون وجود علامات وأعراض.

على السبب المرضي للسلس. وإن العديد من العلاجات الطبية متوفر حاليا كما أن المعالجة الهرمونية المعيضة غالبا مفيدة عند المرأة بعد سن الضهي والتي لديها سلس بولي. وأساليب علاجية أخرى مذكورة في الجدول (70-13) بالإضافة إلى العلاج الدوائي فإن التمارين لعضلات الحوض تحسن وتزيد من قوة العضلات التي تشكل أرضية الحوض. وكما أن التبول بانتظام دون انتظار الإلحاح للتبول يمكن أن يفيد أيضا وأخيرا فإن الجراحة مستطبة عندما تفشل معظم العلاجات المحافظة.

## العنف المنزلي

إن العنف ضد المرأة هو مسألة هامة في العناية الصحية، حيث يشكل العنف ضد النساء في الولايات المتحدة السبب الرئيسي في أذية النساء بعمر 15-44سنة. وحيث يقدر بأن 2-4 مليون امرأة في الولايات المتحدة يساء معاملتها جسديا كل سنة وهذا العنف يمكن أن يحدث في واحدة من كل أربع عائلات. ويحدث العنف المنزلي عند كل الثقافات والأعراق والطبقات الاقتصادية الاجتماعية المختلفة .وإن تكرار زيارة الطبيب للعديد من المشاكل يمكن أن يعتبر دليل على أن المرأة هي ضحية للعنف، وذلك لأن المرأة غالبا ما تشتكي من أمراض جسدية عديدة بدلا من أن تشتكي من الإساءة في معاملتها. وفي العائلات التي تكون فيها المرأة ضحية للعنف فإن الأطفال أيضا يتعرضون للمهاجمة. ولذلك فإن من الضروري أن يتعرف الطبيب على المريضات اللواتي هن ضحيات العنف.

لا يشمل العنف المنزلي العنف في العلاقات الزوجية لكن أيضا في أشكال العلاقات الأخرى كالمعاشرة واللقاءات. وبالرغم من أن كل المريضات يجب أن يتم سؤالهن عن إمكانية إساءة معاملتهن جسديا وجنسا وعاطفيا فإن القليل من الأطباء المسؤولين عن عنايتهم الصحية يسألون عن المعلومات بشكل دائم. وعلى الرغم من أنه صعب عاطفيا وأمر محرج بالنسبة للمرأة التي تساء معاملتها أن تعبر عن سوابق أو ما يحدث حاليا من إساءة لها. تميل النساء اللواتي تساء معاملتهن للإجابة بصراحة أكبر على الأسئلة الشخصية عن السوابق عندما يكن لوحدهن مع الأطباء.

ويمكن أن تظهر الأمراض المترافقة مع العنف المنزلي عند القيام بإجراءات سريرية مختلفة للعناية الصحية كما تتظاهر بأشكال جسدية ونفسية متعددة .ويقدم قسم الإسعاف غالبا المساعدة للنساء ضحايا العنف، مثل الكسور المتعددة والندبات الفرجية والمستقيمة بالإضافة إلى محاولات الانتحار والتي تشير إلى وجود العنف المنزلي. وبالرغم من وجود خطورة حدوث أذيات كبيرة أو حتى الوفاة فإن النساء مع سوابق العنف المنزلي غالبا ما يأتين إلى طبيب العناية الصحية بالشكاوي الجسدية الأخرى. ولذلك التحري الدقيق عند المرأة عن سوابق العنف العائلي هو أمر ضروري. وتتطلب معالجة حالة العنف المنزلي تقييم وتدبير فوري للأذيات. وتوفير الدعم العاطفي والنفسي بالإضافة إلى استشارة المراكز المهتمة بتوفير السلامة للمريضة وأطفالها. وهذه تشكل الإجراءات الرئيسية في تدبير ضحايا العنف المنزلي.

## اضطرابات الإدراك والشعور

يختلف حدوث نماذج اضطرابات الإدراك والشعور بين الرجال والنساء، حيث يحدث الاكتئاب والقلق واضطرابات الشعور عند النساء بضعفين إلى ثلاثة أضعاف نسبة حدوثها عند الرجل، وبالرغم من أن حدوث انفصام الشخصية متساوي عند كل من الرجل والمرأة فإن بدايتها تتأخر حوالي 5سنوات عند المرأة ويمكن أن يزداد حدوثه خلال فترة انخفاض الأستروجين. وكما أن الاضطرابات الثنائية القطب متساوية الانتشار عند كل من المرأة والرجل لكن للنساء فترات أكثر من الاكتئاب وتغير أسرع في المزاج. وبالإضافة إلى أن التغير السريع في المزاج المحرض بالأدوية أو بفرط نشاط الدرق أكثر ظهورا عند المرأة.

كما أن الانتشار الأكبر للاكتئاب والقلق يمكن أن ينتج ولو بشكل جزئي عن تأثير الهرمونات على فعاليات النواقل العصبية. حيث أن للأستروجين تأثير مضاد للدوبامين وتأثيرات داعمة للسيرتونين. بينما تؤثر مستقبلات الأستروجين على مستقبلات غاما أمينو بوتريك أسيد (Amino Butyric Acid).

وغالبا ما يتغير المزاج والحالة النفسية تبعا لتموج الهرمونات خلال الدورة التناسلية. وكما أن الاضطرابات والقلق التي تحدث قبل الطمث تحدث خلال الطور اللوتيني من الدورة الطمثية. وتزول خلال (1-2) يوم من حدوث الطمث. وكما أن مانعات الحمل الفموية يمكن أن تسرع عودة حدوث الاكتئاب عند امرأة مع سوابق حدوث اكتئاب. وكما أن خطر حدوث الذهان (النفاس) والاضطرابات النفسية الهامة الأخرى تنخفض خلال الحمل بينما تكون عالية خلال فترة ما بعد الولادة ،حيث أن حوالي 10٪ من النساء يحدث لديهن اكتئاب ما بعد الولادة وتكون ذروة الحدوث خلال (4-5 أشهر) منها. ويترافق الاكتئاب بعد الولادة مع آفات عاطفية وإدراكية عند الأطفال. ولذلك التعرف على الحالة والمعالجة المناسبة لها تفيد كل من الأمهات والأطفال. وبالرغم من أن المعالجة الأستروجين تخفف من حدوث الاكتئاب بعد الولادة فإنها تسرع حدوث تغير المزاج في الاضطرابات المزدوجة.

حدث عند الضهي تغيرات جسدية عصبية وإدراكية متعددة. وحيث يزداد خطر حدوث اكتئاب ما حول سن الضهي عند النساء مع سوابق حدوث اضطرابات المزاج المتعلقة بالدورة الطمثية.

بينما عند الكبار في العمر، فإن نسبة حدوث العته بسبب الخرف (Alzheimer) أكبر عند المرأة بـ2.7 مرة. وتكون نسبة حدوث العته بسبب الاحتشاءات المتعدد متساوية بين الجنسين. وكما أن الدراسات الوبائية تشير إلى أن المعالجة المعيضة الأستروجين يمكن أن تمنع حدوث (Alzheimer) وهناك تجارب سريرية يتم إجراؤها لدراسة هذا الموضوع.. وعلى آية حال، في الوقت الحالي، لا يوجد هنالك فائدة واضحة عن أن المعالجة الهرمونية تقي من الزهايمر.

## آفاق مستقبلية

- فهم أفضل لكيف أن اختلاف الجنس يؤثر في الصحة والمرض والاستجابة للعلاج.
- فهم لقواعد المعالجة، لأي، من المعالجة الهرمونية المعيضة وتغيير مستقبلات الأستروجين المختارة
- فهم كيف أن الهرمونات الجنسية تغير الصحة والمرض لأعضاء أخرى (مثلا: الجهاز القلبي الوعائي والمناعي والعصبي والعضلي الهيكلي والمعدي المعوي).
- فهم أفضل لتاثيرات الهرمونات الأنثوية على صحة وامراضية الجهاز القلبي الوعائي.
- فهم للعوامل التي تؤثر على سرعة تأثر أمراض المفاصل والعظم بالهرمونات الأنثوية.

## القسم

# صحة الرجال





## 71 - مواضيع صحة الرجال

A- ضخامة البروستات السليمة.

B- التهاب البروستات.

C- اضطرابات النعوظ

D- سرطانات الرجال

XIII

# الفصل 71

# مواضيع صحة الرجال

إن ... من الحالات الخبيثة والسليمة والتي تحدث في كلا الجنسين ... وعاً في الرجال من النساء. وعلى كل حال. هذا القسم يبحث ... ضع خاصة بالرجال بسبب تداخلها بالأعضاء التناسلية والجهاز التناسلي وهو يدمج جوانب من علم الأورام والوظيفة التناسلية والخمج.

## أ. ضخامة البروستات السليمة

ضخامة البروستات السليمة (BPH) هي عبارة عن ضخامة غير خبيثة لغدة البروستات وهي أكثر شيوعاً في المرضى الذكور المسنين. وإنه من المحتمل أن أكثر من نصف الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر سوف يطورون دليل نسيجي لـ (BPH) من خلال حياتهم. وبالنسبة لهؤلاء فإن 50٪ أو أكثر سوف يطورون أعراض بولية سفلية (LUTS) والتي ستدفعهم بشكل عاجل للبحث عن عناية طبية. وبشكل إجمالي فإن LUTS يمكن تقسيمه إلى مجموعتين: A- أعراض إطراحية انسدادية. B- أعراض إطراحية تخريشية الجدول (71-1).

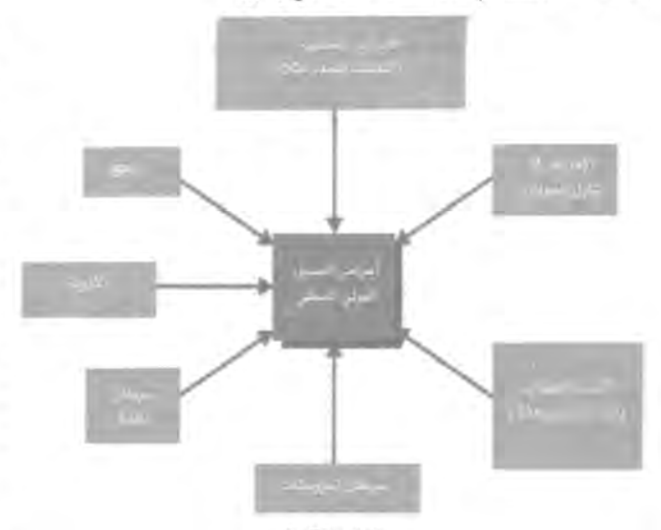
وعلى الرغم من أن أغلبية المرضى الذين يبحثون عن عناية طبية من أجل BPH يفعلون ذلك، وذلك بسبب اللأعراض المرافقة من (LUTS) فإنه من المهم أن ندرك أن أعراض مشابهة لـ LUTS يمكن أن تكون نتيجة لعوامل مختلفة متعددة والتي تتضمن أمراض جهازية مثل الداء السكري، بالإضافة للحالات العصبية والتي تتضمن الباركنسونية، والتصلب اللويحي المتعدد والأمراض الوعائية الدماغية (شكل 71-1). وإنه من المهم تقييم المريض من أجل هذه الحالات التي ليس لها علاقة (BPH) وذلك للقيام بالإجراء الأمثل للمعالجة. ويجب إعطاء الاهتمام أيضاً للاستعمال الدوائي لأن عدداً من الاستعمالات الدوائية عند المسنين يمكن أن ينتج عنها أعراض بولية متنوعة تتضمن كلاً الأعراض الإطراحية الانسدادية والتخريشية.

### الفيزيولوجيا المرضية :

أن نمو البروستات والتطوير المترتب عليه لـ BPH تحت تأثير التستوستيرون والمستقلب الأكثر فعالية وهو دي تستوستيرون OHT أن التستوستيرون (الذي ينتج من الخصى ويسيطر على إنتاجه بواسطة المحور القندي النخامي تحت المهادي) يتحول إلى ديهدروتستوسترون بواسطة تأثير الأنزيم 05a-reductasc. DHT هو الأندروجين داخل الخلوي الأهم. ويعتقد أنه المسؤول عن تطور والمحافظة على تطور نمو الخلايا التضخمي المميز لـ BPH.

وإن تطور الـ BPH يحدث بشكل رئيسي في نسيج البروستات المحيط بالإحليل والمشار إليه بالمنطقة الانتقالية (شكل 71-2). وأن نمو النسيج في هذه المنطقة يقود إلى ظاهرة انسداد مخرج المثانة BOO والتي تقود إلى علامات وأعراض BPH. وإن BOO يحدث نتيجة لآليتين:1-انسداد ميكانيكي ناتج عن زيادة حجم النسيج في المنطقة حول الاحليل من البروستات. 2-انسداد ديناميكي (حركي) الناتج عن زيادة المقوية في العضلات الملس في عنق المثانة وفي غدة البروستات. والاستجابة لعضلات المثانة لزيادة المقاومة في مخرج المثانة الناتج عن اتحاد الانسداد الميكانيكي والزيادة في مقوية عضلات للبروستات وعنق المثانة هو أيضا مهم. ولكنه مميز بشكل أقل. وعند ازدياد مقاومة مخرج المثانة تستجيب المثانة لزيادة قوة التقلص. وهذا العمل الإضافي ينتج من تغيرات فيزيائية وكيميائية في وظيفة المثانة.

تكون المثانة قادرة على الإعاضة في المراحل المبكرة من نمط تطور BOO (انسداد مخرج المثانة). وعلى أي حال. مع انسداد مستمر. فإن المريض سوف يطور بشكل نموذجي أعراض طرق بولية سفلية (LUTS) خاصة أمراض إطراحية تهيجية مثل بوال ليلي وإلحاح وبشكل عاجل إن تكرر هذه الأعراض سوف يقود المريض للبحث عن عناية طبية. وفيما بعد خلال تطور عملية الانسداد فإن جدار المثانة سيصبح متسمك وفاقد للمطاوعة. إن الفقد الناتج للمطاوعة هو نتيجة النقص في السعة الوظيفية للمثانة والذي يزيد من الأعراض الإطراحية التهيجية (التخريشية) للمريض.



الشكل 71-1.

الجدول 71-1. أعراض بولية سفلية

| انسدادي | تهيجي (تخريشي) |
|---|---|
| متقطع | متكرر |
| تدفق بطيء | ليلي |
| توقف وبدء الاطراح | ملح (عاجل) |
| سفور بإفراغ غير كامل | سلس ملح |

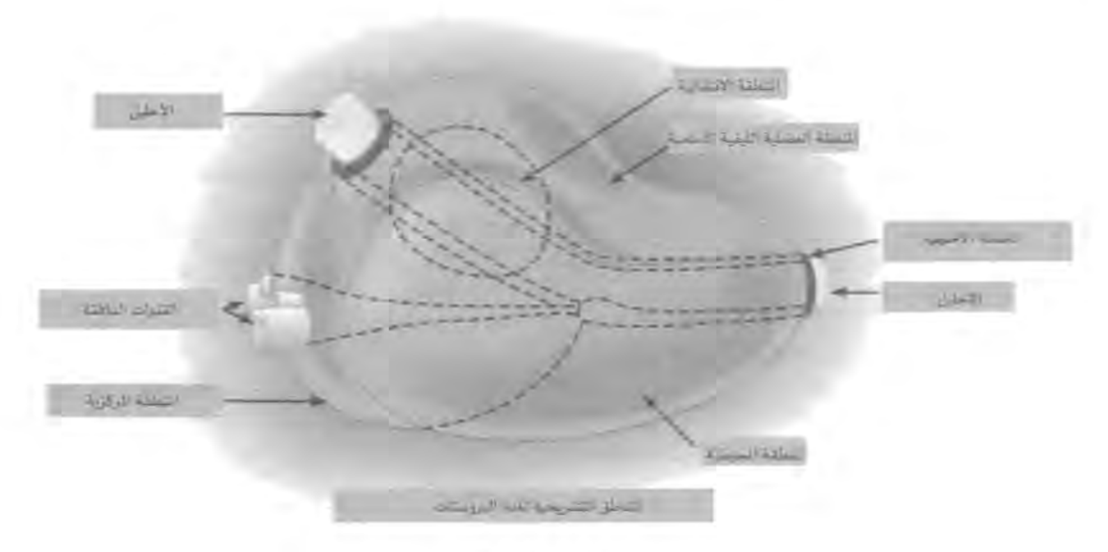
## التشخيص

إن التقييم المبدئي لمريض يبدي أعراض انسدا دية بولية فعلية LUTS توحي بBPH. ويجب أن يتضمن قصة طبية مفصلة مركزة على الأعراض البولية للمريض. بالإضافة إلى قصة المريض الطبية السابقة، والمتضمنة أي حالة مرضية إضافية وأي إجراء جراحي سابق، والأحوال الصحية العامة وقصة تعاطي الكحول و/أو التدخين.

وإن تقييم المريض الذي يبدي مجموعة من الأعراض البولية يمكن أن يتم بسهولة باستخدام دليل الأعراض للجمعية الأمريكية للبوليات. (AUA)، وهو استبيان مصدق ذاتي مؤلف من سبع أسئلة مرتبطة بأعراض ال BPH والBOO. وباستخدام مشعر الأعراض AUA يمكن تصنيف الأعراض كمعتدلة (0 -7) ومتوسطة (8-19) وشديدة ( 20-35) وإن الأدلة كالتي في مشعر الـAUA مفيدة خلال التقييم المبدئي مثل التقييم الكلي لشدة الأعراض.

وخلال الزيارات القادمة لتقييم نتائج أي مداخلات دوائية أو جراحية. ويجب أن يجرى فحص فيزيائي عام والذي يتضمن فحص مستقيمي اصبعيDRE (مس شرجي)، بالإضافة إلى فحص عصبي مركز. وإن تحليل البول (بواسطة المغماس أو الفحص المجهري لكثافة البول) هو تحليل إلزامي لاستبعاد البيلة الدموية أو يكون دليل لخمج في السبل البولي. والبيلة السكرية يمكن أن تكون موجودة ذات دلالة هامة، خاصة إذا لم تكن موجودة سابقا. إن الخطوط الأساسية للفحص السريري البدئي لتشخيص BPH هي كرياتينين المصل لتقييم الوظيفة البولية عند كل المرضى الذين يبدون أعراض وعلامات تشير ل BPH. على أي حال. هذه التوصية أصبحت تحت بعض الفحوصات الدقيقة بسبب نتائجها الغير مرضية في الكشف من نقص البول الثانوي للاعتلال البولي الانسدادي. وتبعا لنفس الخطوط الأساسية للفحص السريري، فان قياس مولد الضد البروستاتي النوعي (PSA) يعتبر اختياري خلال التقييم المبدئي.

إن الفحوص الأخرى قد اعتبرت إضافية، وعلى أي حال، قد تكون مفيدة خاصة في هؤلاء المرضى الذين يبدون علامات عرضية متوسطة إلى شديدة من AUA في تقرير فيما إذا أو لم تكن أعرض المريض منسجمة مع الانسداد الناتج من BPH. إن قياس جريان البول هو طريقة غير جارحة (غير غازية) لقياس معدل الجريان البولي وهو الطريقة الأفضل لتقييم المرضى الذين يبدون علامات BOO. وعلى أي حال ، فان المرضى الذين يبدون معدلات جريان منخفضة قد يكون لديهم ضعف في الوظيفة الدافعة للبول. وإن قياس الثمالة البولية قد يتم بواسطة قسطرة الاحليل أو يفضل بواسطة تصوير سونوفرافي



الشكل 71-2.

للمثانة (الإيكو). وإن ارتفاع حجم الحالات البولية ربما يشير إلى احتمال كبير للفشل باستخدام تدابير محافظة ومن الأفضل أن تستخدم كجزء من خطة مستمرة من التدابير.

وإن تقييم الحركية البولية يتطلب ترجام (تحويل) مراقبة الضغط في المثانة والمستقيم والقياسات المترية على ذلك الضغط داخل المثانة وداخل البطن. وهذه العلاقات يمكن أن تقدم معلومات هامة عن طبيعة الأعراض التي يبديها المرضى ووجود أو غياب الـ BOO. خاصة تلك التي تنظم الضغط داخل المثانة ومعدل الجريان خلال الاطراح (دراسة الجريان - ضغط). وإن دراسة (الضغط - الجريان) هي الطريقة الأفضل في تمييز BOO المسبب بواسطة BPH عن تلك عن ضعف الوظيفة الدفعية (الاطراحية). وعلى أي حال، هي طريقة غير راضة والتي تتطلب خبرة سريرية من اجل الاستخدام الأمثل لها. وإن التنظير الروتيني للمثاني هو فحص اختياري لمريض الـ BPH. وهو يجري بشكل متكرر إما في تقييم المريض من اجل العلاج الراض مثل جراحة استئصالية أو في تقييم آفة مشاركة مثل البيلة الدموية.

وإن التقييم الروتيني للطرق البولية العلوية (الكليتين والحالبين) بوساطة تصوير قناة البول الاطراحية أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية غير مستحب أو منصوح به من اجل تقييم مريض الـ BPH إلا إذا كان هنالك اعتلال بولي مرافق مثل: (بيلة دموية، خمج في الطرق البولية، نقص في البول، قصة جراحية بولية سابقة أو قصة فحص كلوي) كما أن التصوير بالامواج فوق الصوتية عبر المستقيم TRVS ليس إجراء روتيني إلا إذا استخدم قبل التداخل الجراحي في تقييم حجم غدة البروستات عند اعتزام المداخلة الجراحية.

## التشخيص التفريقي

إن العديد من الحالات يمكن أن تسبب LUTS في الذكر المسن. وإن DRE وPSA هما اختبارين مفيدين في التمييز بين BPH وسرطان البروستات وبشكل نموذجي فان المرحلة الباكرة من السرطان هي غير عرضية ولذلك فان المريض يمكن أن يكون له كلا الحالتين بشكل متزامن. وكما أن PSA هو اختبار قليل الحساسية والنوعية ليميز بشكل موثوق بين BPH وسرطان الموثة. وهو اختبار جيد يطبق على المريض لمعرفة درجة الخطورة لسرطان البروستات. وإن التهاب البروستات هو أيضا يمكن أن يسبب LUTS وهي، أي التهاب البرستات، يمكن أن تتج عن خمج بكتيري أو عملية التهابية والأعراض الناتجة يمكن أن تعطي بشكل كبير تلك التي لـ BPH خاصة في المريض المسن الكبير. وإن الداء السكري، والأمراض العصبية مثل داء باركنون، الأمراض الوعائية الدماغية أو حالات أخرى في السبل البولية كما في تضيقات الاحليل ربما يكون ناتج عنها LUTS المشاهدة في BPH. وأخيرا، فإن العديد من الأدوية خاصة تلك التي تملك تأثيرات جانبية هامة مضادة للكولين ربما تحاكي أو تقلد الأعراض المرافقة لـ BPH. .

## التدبير

### العلاج الطبي

إن التدبير الدوائي يعتبر الخط الأول في العلاج وهو الأمثل من اجل المرضى الذين شخص لهم LUTS الناتج عن BPH وإن معظم المرضى يمكن تدبيرهم بشكل فعال مع أقل قدر ممكن من التأثيرات الجانبية باستخدام أحد الأدوية المشروحة في الأسفل. وبشكل عام فإن التدبير الطبي يعتبر أولي للمرضى الذين يبدون علامات عرضية متوسطة أو شديدة من AUA. ومن المهم أن نلاحظ انه في حال عدم وجود استطباب للجراحة (اسر بولي معند، أو كلاء استسقائي مع أو بدون تلف كلوي جمع متكرر في السبيل البولي، أو بيلة دموية شديدة متكررة أو مثانة محصاة) فإن القرار بمباشرة أي نمط من العلاج طبي كان، دوائي أم غير ذلك فإنه محكوم بشكل أساسي بدرجة الإزعاج التي تسببها هذه الأعراض. وكل مريض له إدراك مختلف للأعراض التي يشكو منها. لذلك فإن بوال ليلي مرتين في الليلة قد لا يشكل إزعاج كبير لبعضهم، بينما يشكل مشكلة هامة لبعضهم الآخر. ولا يوجد هنالك معايير مطلقة من AUA أو قياس وصفي آخر والتي تشير في ما إذا كان هنالك حاجة للعلاج البدئي لـ BPH العرضية. وكل مريض يجب أن يقيم بشكل مستقل وإن نمط علاجه يجب أن يربط تبعا لحالته الشخصية.

### معاكسات المستقبلات الأدرينارجية α

إن معاكسات المستقبلاتa أو حاصرات aهي الأدوية الأكثر شيوعا والتي توصف لعلاج LUTS المترافق بـالـ BPH وإن عنق المثانة والبروستات مغذية بشكل كثيف بالمستقبلات الأدرينارجيةa خاصة المستقبلات a1a والتي تؤلف تقريبا 70-80٪ من مجموع المستقبلات a في هذه المناطق. وإن مستقبلات a1b تعصب بشكل خفيف العضلات الملس الوعائية وهي موضعة في عنق المثانة والبروستات بدرجة أقل.

وإن الدوكسازوسين والتيرازوسين هي حاصرات مستقبلات a ذات فعل مطول. وهي عموما توصف مرة واحدة يوميا، وعادة في وقت النوم (مساء) لتقليل تأثراتها الخافضة للضغط الانتصابي. وإن هذه الأدوية تؤثر عن طريق المستقبلات a ويمكن أن تسبب توسع وعائي ينتج عنه انخفاض ضغط مستمر وخفة رأس. وإن انخفاض الضغط الشرياني يكون أكبر عند هؤلاء المرضى الذين يشكون من ارتفاع في التوتر (معدل الانخفاض 1-4 ملم Hg ) وفوق كل هذا فإن بعض المرضى يعانون من بعض التأثيرات الجانبية من هذه الأدوية والتي تتضمن: دوار - وهن - صداع - وذمة محيطية واحتقان أنفي. وينصح بمعايرة الجرعة لكلا الدوائيين لتقليل حدوث التأثيرات غير المرغوبة والحصول على استجابة دوائية. وإن الاستجابة العظمى تحدث عادة بعد 1-2 أسبوع من استعمال دوكسا زوسين و3-6 أسابيع من استعمال التيرازوسين. وفوق كل هذا فان هذه الأدوية تقلل العلامات العرضية من 40-50٪ وتحسن معدل الجريان البولي من 40-50٪ وذلك في 60 65٪ من المرضى المعالجين تقريبا.

تامسولجين هو حاصر انتقالي للمستقبلات a1a بنصف عمر حيوي طويل. ويعطى مرة واحدة يوميا ويمتاز بدرجة منخفضة هامة من الانوعية لحاصرات a بالمقارنة مع حاصرات a الأخرى. ولذلك فإن انخفاض الضغط الانتصابي والدوار هي أقل شيوعا. وهذا الدواء لا يحدث تأثير ملحوظ في الضغط الشرياني عند المرضى ذوي الضغط المرتفع أو السوي. ونشاهد الاستجابة العظمى خلال 1-2 أسبوع من بدء المعالجة.

**مثبطات α5 ـ Reductase ( الفيناستريد Finasteride)**

يحصر الفيناستريد التحول داخل الخلوي للتستوستيرون إلى 5-ديهيدروتستوستيرون بوساطة تثبيط فعل الأنزيم α5 ـ ريدكتاز، وينتج عن هذا نقص في حجم غدة البروستات بتحسن مرافق في LUTS، albeit ليس إلى المدى المشاهد في حاصرات α. وهو أكثر تأثيرا في تراجع الأعراض عند هؤلاء المرضى الذين لديهم بروستات ضخمة (<40غ) وهو يظهر انخفاض في خطر انحباس البول والخطر المترتب على المداخلة الجراحية ومرة أخرى فهو مسيطر عند المرضى ذوي بروستات متضخمة. وتظهر الاستجابة العظمى خلال 6-9 أشهر من المعالجة البدئية.

ينقص الفيناستريد BSA المصلي تقريبا 50٪ ويجب أن يؤخذ بالحسبان عند تفسير قيم BSA عند المرضى الذين يتناولون الفيناستريد بعد 6اشهر من المعالجة فإن المستوى الفعال من BSA عند المريض الذي يتناول فيناستريد ربما يحسب بمضاعفة القيمة المقاسة مرتين. وإن BSA الحر (وهو النسبة المئوية من BSA الغير مرتبط ببروتين) أيضا ينخفض تقريبا حتى 50٪ وعلى أي حال فإن تأثير الفيناستريد على نسبة BSA الكلي الحر غير واضحة. وربما ينتج عن استخدام الفيناستريد اضطرابات جنسية تتضمن اضطراب في النعوظ ـ نقص الشبق ـ واضطرابات في الدفق.

**المعالجة النباتية**

هناك دليل هام يقترح أن العديد من خلاصات النبات ربما تمتلك تأثير علاجي في معالجة LUTS المترافقة بـال BPH. وإن خلاصة (Saw palmetto berry) (Screnoa repens) هي المستخدمة والمدروسة بشكل واسع. وإن استخدام (Saw palmctto) قد اظهر تحسن في العلامات المرضية في تجارب عشوائية في أوربة. ويعتقد أن التأثير العلاجي لـ Saw palmetto ينتج عن فعل الشحوم المنحلة وهي الستيرولات النباتية وبيد أن B سترول هو الأكثر أهمية. وإن خلاصة pygeum africanum (African plum) قد استخدمت لعلاج الأعراض المرافقة ال BPH. وعلى أي حال، فإن القليل قد عرف عن فعاليته الكلية وآلية عمله.

وإن استخدام الخلاصات النباتية أو العشبية لتدابير العلاج للBPH العرضية لا يزال محل نقاش في الولايات المتحدة على الرغم من الاستخدام الواسع في أوروبة خاصة في ألمانيا. وعلى أي حال، فإن هناك اهتمام متزايد في قيمة هذه المركبات في USA مع هذا الاهتمام سوف يكون هناك تحري وبحث كبير لهذه العناصر مقارنة مع المعالجة الدوائية المقبولة المتداولة.

## التدبير الجراحي

### العلاج الجراحي الأصغري

على الرغم من أن الاستئصال الجزئي للبروستات حول الاحليل (TURP) يبقى القاعدة الذهبية للعلاج الجراحي لا BPH فإن محاولة كبيرة قد كرست لتطوير طرق أقل رضا لعلاج المرضى الذين يعانون من BPH عرضية. وهذا قد قاد إلى علاجات راضة متعددة بشكل أقل، وإن الاستخدام الأولي لطرق مختلفة من توليد الحرارة داخل غدة البروستاتا ينتج عنه تدمير وتخريب الأنسجة.

إن معالجة الحرارة بالأمواج الدقيقة للمنطقة حول الاحليل هي أحد الطرق الجراحية الصغرى المدروسة بشكل واسع لعلاج المرضى ذوي ال BPH العرضية. وإن القثطار المجهز بمحول طاقي والذي يستخدم طاقة الأمواج الدقيق 30-300 هرتز لتسخين نسيج البروستات ينتج عنه نخر خثري وانكماش لغدة البروستات. إن النقص الحاصل في حجم غدة البروستات، يؤدي إلى تحسن مهم في معدلات الجريان والعلامات العرضية. وإن استئصال المنطقة حول الاحليل بواسطة الإبرة يستخدم طاقة أمواج راديوية بتردد منخفض المستوى لإحداث تأثيرات متشابهة في غدة البروستات. وهنالك طرق علاجية متوفرة حاليا أو مطورة تتضمن تطبيق ليزري وأمواج فوق صوتية مركزة بشدة. وكل هذه الطرق العلاجية مصممة لتحرير طاقة كامنة في البروستات للحصول على تدمير نسيجي ينتج عنه غدة بروستات أصغر وتحسن مرافق في أعراض المريض.

وإن أشيع التأثيرات الجانبية لهذه العلاجات هو زيادة مؤقتة في الأعراض الاطراحية التخريشية (احتباس بولي مؤقتTUR)، والبيلة الدموية واضطراب الدفق (دفق راجع أولي)، الاختلاطات المتأخرة مثل تضيق الاحليل واضطراب النعوظ قد سجلت ولكنها أقل شيوعاً بشكل هام مقارنة مع تلك التي في المقاربات الجراحية التقليدية. و إن الفوائد الكبرى لهذه الطرق العلاجية الأقل ضرر هو تقليل النتائج الوخيمة للجراحة التقليدية مثل النزف وامتصاص السائل (متلازمة ال TUR) والمخاطر المترافقة التخدير العام أو الشوكي بالإضافة إلى تقليل الاختلاطات البعيدة (الآجلة) مثل السلس البولي، واضطرابات النعوظ، وتضيق عنق المثانة وتضيق الاحليل. وهنالك فوائد إضافية، تتضمن تقليل الحاجة للتخدير وتقليل فترة الإقامة في المشفى الناتجة عن حقيقة أن معظم هذه الإجراءات يمكن أن تنجز بأمان على (قاعدة مريض خارجي) وأيضا في المكتب أو في غرفة الجراحة الاسعافية.

وإن معدلات النجاح من أجل العلاجات الراضة بشكل أقل والمعتمدة على الحرارة تقع في موقع متوسط بين العلاجات المعتمدة على التدابير الطبية وتلك المعتمدة على العلاج الجراحي التقليدي وذلك عند 65-75٪ من المرضى الذين عنهم تحسن في معدلات الجريان. وإن مدى نجاعة هذه الطرق العلاجية على المدى البعيد يقيم حاليا.

### التدبير الجراحي التقليدي

لا يزال ال TURP (استئصال جراحي للبروستات في المنطقة حول الاحليل) بشكل القاعدة الذهبية في التدبير الجراحي لـ BPH العرضية. وينتج عن هذا الإجراء التحسن الأعظم في معدلات جريان البول والعلامات العرضية. وهو الطريقة المفضلة من أجل جميع الحالات باستثناء غدد البروستات المتضخمة بشكل كبير والتي تدبر بشكل أفضل بالجراحة المفتوحة. وعلى أي حال، فإن الاختلاطات الناتجة عن TURP عالية بشكل هام عن تلك الناتجة عن المقاربات الراضة بشكل أقل. وإن اضطرابات النعوظ، والسلس البولي، والدفق الراجع وتضيق الاحليل كل هذه الاضطرابات تزداد معدلاتها بعد TURP. كما أن المراضة حول العمل الجراحي مثل الحاجة للدم وذلك بعد TURP أكبر بشكل واضح.

وإن معدلات هذه الاختلاطات قد انخفضت بإجراء تعديلات على هذه الطريقة والتي تتضمن استخدام الليزر كمصدر للطاقة (الذي يقلل من خسارة الدم وامتصاص السائل) واستخدام مساري مصممة بشكل خاص لهذه الطريقة (الناتج من تبخر الأنسجة المترافق مع تقليل

جدول 2-71. النجاح في الطرق الدوائية مقارنة مع التدبير الجراحي لـ BPH

| | حاصرات α | فيناستريد | TURP | TUIP | OPEN SERGY |
|---|---|---|---|---|---|
| تحسن الأعراض٪ | 48 | 31 | 82 | 73 | 79 |
| تحسن معدل الجريان٪ | 40-50 | 17 | 120 | 100 | 185 |
| الاحتمال الوسطي للوصول إلى التحسن السابق٪ | 74 | 67 | 88 | 80 | 98 |

TUIP: قطع بروستات حول الاحليل، TURP: استئصال جزئي للبروستات حول الأحليل

تقليل في خسارة الدم وامتصاص السائل) على أي حال. فإن الاستئصال الجراحي الكهربائي للبروستات هو العلاج الجراحي الأكثر فعالية في الـ BPH المرضية. وهو يقلل من مدة العمل الجراحي المفتوح. وإن معدلات النجاح المقاسة بالنسبة للتحسن في العلاقات العرضية ومعدلات جريان البول هي 80-90٪ بعدTURP.

إن استئصال البروستات حول الاحليل TUIP هو أيضا إجراء جراحي محدود بشكل كبير والذي يعتمد على استئصال عنق المثانة والاحليل الموثي القريب. وهو أيضا أكثر رضا من المعالجات المعتمدة على الحرارة وذلك في مرضى مختارين بشكل خاص (مثل مريض لديه غدة بروستات أقل من 30غ في الحجم) ومعدلات النجاح تقترب من تلك المشاهدة في بعد TURP. وإن المراضة التالية لـ TUIP هي أقل بشكل واضح عن تلك الناتجة (أو التي تتبع) الـ TURP. ولكن نجاعة هذه الطريقة على المدى البعيد من أجل زوال الأعراض أقل من تلك المشاهدة في TURP.

الجراحة المفتوحة، أو استئصال البروستات البسيط تخصص للمرضى ذوي الغدد الكبيرة جداً وتكون معدلات النجاح التي تتبع هذه المقاربة كبيرة وعلى أي حال فإن معدل الاختلاطات التي تتبع الاستئصال الجراحة المفتوحة هي الأعلى من كل المقاربات الجراحية التقليدية ( جدول 2-71).

وإن تدبير الـ LUTS الناتجة عن BPH قد مرت بتحول مثير من مقاربة جراحية بشكل أساسي إلى مقاربة دوائية. وإن السواد الأعظم من المرضى الذين يبدون أعراض LUTS والتي يعتقد أنها ناتجة بشكل ثانوي عن BPH يدبرون بشكل بدئي دوائي كما شرح سابقا وهذا ربط وطبق على كبار السن في USA قد نتج عنه تحويل في العناية من طبيب البولية إلى العناية الفيزيائية البدائية. وفي حال غياب LUTS الشديدة أو استطباب للمداخلة الجراحية الباكرة فإن العناية الفيزيائية الأولية تستطيع الآن بنجاح تدبير معظم المرض الذي يبدون أعراض BPH خفيفة إلى متوسطة الشدة.

# ب. التهاب البروستات

يعد التهاب البروستات حالة سريرية شائعة إلى حد كبير وتقدر هذه الحالة ب 1 من كل أربع زوار لعيادة طبيب البولية. ويعتبر التشخيص الأكثر شيوعا في الرجال بأعمار اقل من 50سنة ويعتبر التشخيص الثالث الأكثر شيوعا في الرجال بعمر اكبر من 50سنة. وتكون مترافقة بعدد كبير من الأعراض المتراوحة بين الألم إلى اضطراب الاطراح. وحتى الوقت الحاضر كان تشخيص التهاب البروستات غير واضح ويعتمد بشكل مبدئي على القصة السريرية. وعلى أي حال، فإن التعريف المماثل قد اقترح مؤخرا في محاولة لتوحيد التشخيص والعلاج لهذه الحالة. وتبعا لمنظمات الصحة العالمية H إن ورشة عمل التهاب البروستات المزمن كانت قد اقترحت التصنيف والتعريف التالي:

1 . التهاب بروستات جرثومي حاد وهو خمج حاد للبروستات.

2 . التهاب بروستات جرثومي مزمن وهو خمج متكرر للبروستات.

3 . التهاب بروستات مزمن غير جرثومي، متلازمة الألم الحوضي المزمن (CPPS) ويتضمن تحت المجموعات التالية:

3-1- CPPS التهابية وتتسم بوجود كريات الدم البيضاء WBCs في المني ،عصر عصارة البروستات (EPS)، أو post0 massage voided bladder urine (VB-3)

3-2- CPPS غير التهابية: حيث أن WBCs غير موجودة في البول وأيضا EPS أو VB-3 غير موجودة.

4 . التهاب بروستات التهابي غير عرضي فليس له أعراض وصفية ولكن توجد WBCs في عصارات البروستات أو نسيج البروستات أثناء التقييم من أجل اضطرا بات أخرى.

يعد التهاب البروستات المزمن الغير جرثومي أو CPPS النمط العرضي الأكثر شيوعا لالتهاب البروستات وربما يكون الاضطراب الأكثر شيوعا من اضطرابات البروستات، وهو يتضمن وجود فرط تصنع بروستاتي. وعلى الرغم من ذلك فإن التهاب البروستات المزمن الغير جرثومي أو متلازمة CPPS لم يتم البرهان المقنع عليها بأن تكون مرض بدئي للبروستات أو تكون ناتجة عن عملية التهابية.

## التهاب البروستات الجرثومي الحاد

ويعتبر مرض جهازي خطير نادر نسبيا يتطلب علاج هجومي بالمضادات الحيوية. وفي الحالات النموذجية يأتي المرض بحمى. قشعريرة. اضطراب في التبول وألم عجاني وألم أسفل الظهر. وفي الحالات المتقدمة ربما يبدون علامات أنتان دم. وقد يظهر الفحص الفيزيائي مثانة متوسعة ويكشف عادة المس الشرجي DRE عن بروستات متوترة. ساخنة والتي هي تصلب منتشر. وإنه من المعلوم أن فحص المستقيم يجب أن يتم بحذر لتقليل خطر جعل تجرثم الدم كنتيجة للمنابلة الزائدة للغدة. وإن بعض أطباء البولية يفضلون تأجيل الفحص الشرجي إذا كانت الموجودات السريرية مثل التهاب بروستات حاد وهي عالية في قائمة التشخيص التفريقي.

يظهر التحليل المخبري عادة ارتفاع الـ WBC وزرع بول ايجابي. وإذا كان لدى المريض دليل على وجود احتباس بولي ينصح بقفر المثانة فوق العانة بواسطة أنبوب لتصريف المثانة بقصد تقليل استعمال الأدوات عبر الاحليل. وإن المرضى ذوي المرض الحاد يقبلون بشكل نموذجي في المشفى من أجل الحصول على علاج بالصادات بالحقن والحصول على عناية داعمة. ويجب أن يتم علاج المرضى على مدار ثلاثين يوم مع قرن العلاج بالصادات حقنا وعن طريق الفم لتقليل خطر تحول الالتهاب إلى التهاب بروستات مزمن. ويجب أن يتم زروع تالية للبول للتأكد من الشفاء من الخمج ويجب تقييم المرض عند وجود أي عامل خطر كامن مثل BOO وقد تتشكل خراجة بروستات في حالات نادرة. وهذه يمكن أن تقيم بـ TRUS (تصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم). وهي تعالج عادة بالتصريف (تفجير) عبر الاحليل مع علاج إضافي بالصادات الحيوية.

## التهاب البروستات الجرثومي المزمن

يظهر نموذجيا بألم (عجاني. أسفل الظهر. فوق العانة. مغبني أو صفني) وصعوبة في التبول (عسر تبول. ضعف جريان. بوال متكرر. بوال الحامي. أو بوال ليلي) و\ أو اضطراب جنسي (ألم عند الدفق أو نقص في الشبق). ويتوفر الآن استجواب معترف به عن العلامات العرضية من أجل التقييم المبدئي والنتائج الأخرى التالية للمرض بالتهاب البروستات. وتتراوح العناصر المرضية من عناصر ممرضة شائعة إلى عضويات خفية صعبة الزرع. ويتضمن التشخيص التفريقي: التهاب مثانة. التهاب احليل. التهاب بروستات غير جرثومي مزمن أو CPPS (تصنف NIII منظمة الصحة العالمية 3A) وألم البروستات (ألم أرضية الحوض (تصنيف NIH 3B). وقد يبدي الفحص الفيزيائي مضض بطني، وخصيوي أو بربخي، ومضض في البروستات أو مضض مرافق ل DRE. وتكون البروستات عادة طبيعية بالجس ومع ذلك قد تتضخم ثانويا عندما تترافق بـ BPH.

وإن الفحص التقليدي للبول في هذا المريض ينجز تقييم البول بالطريقة التالية. ويجمع الاطراح البولي الأول (VB-1)، (voided bladde) ويتبع بجمع الجريان البولي الخفيف ( VB-2) ويتبع هذا بـ DRE (مس شرجي) الذي ينجز ويتم تمسيد البروستات وبعد ذلك تجمع EPS ثم يطلب من المريض أن يتبول ثانية ثم يجمع البول الناتج عن تمسيد البروستات بعد التبول. وإن التقييم لكل من هذه الأجزاء يمكن أن يقدم دليل على مصدر الخمج. ويشخص التهاب البروستات المزمن عندما يكون تعداد WBCs في الـ EPS أو VB-3 عشر أضعاف مقارنة مع VB1 أو VB2 يجب أن ينو مزارع من العضويات أكثر بعدة مرات مقارنة مع VB1 أو VB2. ويمكن للشخص أن يجري مقارنة البول قبل وبعد تمسيد البروستات من حيث تعداد WBCs ووجود العضويات المرضة. وعلى الرغم من أن هذه القياسات توصف على الأغلب من أجل التشخيص الدقيق لالتهاب البروساتات فإن التشخيص الأفتراضي يوضع عادة بناء على الأعراض ونتائج تحليل البول.

يتضمن العلاج تدابير داعمة عامة مثل زيادة تناول السوائل، وتقليل الفعالية الفيزيائية وتجنب الوجبات الطعامية الممرضة مثل الطعام المتبّل. الكحول أو المسترويات الحمضية وتجنب الشدة (STRESS). وتوصف صادات واسعة الطيف مثل (تري ميثو بريم سافا ميثو كسازول) أو الفلور وكينولونات من أجل علاج التهاب البروستات الجرثومي المزمن ويجب أن توصف تبعا للعوامل الممرضة المتوقعة. وبشكل مبدئي ينصح بالعلاج بالصادات لمدة 6أسابيع يمكن أن يمدد حتى 12أسبوع في حال استجاب المريض ولكن لا تمدد في حال بقاء الأعراض نهاية الست أسابيع. ومن أجل المرضى الذين لديهم خمج معاود ربما توصف لهم معالجة داعمة طويلة المدى أما بالنسبة لهؤلاء المرضى الذين لديهم أخماج متكررة بعضويات مختلفة نفضل معالجتهم ووقائيا بجرعات منخفضة من الصادات. ويدل على نهاية العلاج خلو الزر وعات المرافقة للبول وزوال أعراض المريض.

## التهاب البروستات غير جرثومي المزمن /CPPS:

تترافق متلازمة الألم الحوضي المزمن الالتهابي مع نفس الأعراض المشاهدة في التهاب البروستات الجرثومي المزمن. وعلى أي حال، لا يعرف عضويات نموذجية مسببة لها. وعرضيا يحضر المرضى بشكاوى مشابه لتلك التي يبديها مرضى التهاب البروستات المزمن. ويكون الألم الحوضي عرض متكرر ربما يزداد بالشدة stress، عوامل غذائية معينة، أ\و تمارين فيزيائية مجهدة. وإن الأمرضية لهذه الأعراض غير واضحة ولكن على أي حال إنه من الواضح أن توعية حياة المريض تتأثر بشكل كبير بوجود هذا الاضطراب. وبالفحص الفيزيائي يبدي الفحص الشرجي بشكل نموذجي موجودات غير نوعية وقد تكون البروستات ممضة أو صلبة، وعلى الرغم من ذلك في أغلب الأحيان يكون الفحص ضمن الحدود الطبيعية. ويجب أن يكون تحليل البول طبيعي ويجب أن يكون زرع البول عقيم (سلبي). ويظهر الـ EPS عادة أعداد هامة من WBCs ومع ذلك يجب أن يكون عقيم. وقد يكون العلاج مخيب لكل من المرضى والمعطين وهو يتضمن تدابير عامة مثل حمامات ساخنة ومضادات التهاب غير ستيروئيدية (NSAIDs)، بعض أطباء البولية يوصون بتمسيد البروستات للمرضى الذين لديهم قذف نادر. وإن الاستخدام الروتيني للصادات شائع ولكنه محل نقاش. وبشكل عام يجب أن تكون المعالجة بالصادات محدودة وتكون بشكل تجريبي لمدة 2أسبوع بالصادات المناسبة ويجب أن تنهى إذا لم يكن هناك استجابة سريرية للعلاج. وإذا كان هناك استجابة قد تمدد المدة إلى 6 أسابيع كاملة.

## الـ CPPS غير الالتهابية

وتعرف أيضا بألم البروستات، وتشاهد نموذجيا في الذكور المرضى الشباب بأعمار بين 20-50سنة. وهم يبدون أعراض نموذجية توحي بالتهاب البروستات، وتتضمن ألم حوضي، وأعراض إطراحية ولكن زروع البول سلبية والـ EPS طبيعية وكذلك البروستات طبيعية بالمس الشرجي DRE. وتعتبر الشدة أكثر الأجزاء التي تؤدي إلى تطور العرض.

والعلاج هنا يتضمن نفس التدابير الداعمة المشار إليها سابقا. وتعتبر حاصرات لمستقبلات . α العناصر الدوائية المستخدمة لعلاج هذه الحالة. وإن مضادات التهاب غير الستروئيدية NSAIDs مفيدة أيضا وقد تستخدم مشتركة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة لتدبير الألم المزمن. وإن التأثيرات الجانبية المضادة للكولين لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة يمكن أن تفيد مع الأعراض المتكررة والملحة التي يبينها هؤلاء المرضى. وقد استخدمت طرق مثل تلقيح راجع حيوي وتقنيات لتدبير الشدة وقد أبدت نجاح محدود.

دراسات قليلة قد اقترحت مؤخرا أن الطرق الأقل رضا المعتمدة على الحرارة والتي تستخدم في علاج BPH قد يكون لها دور في علاج الـ CPPS غير الالتهابية. وإن المعالجة الحرارية بالأمواج الدقيقة للمنطقة حول الاحليل قد أدت إلى انخفاض الألم والأعراض الإطراحية في مجموعة صغيرة من المرضى ونحتاج إلى دراسات أكبر لإثبات فائدة وأمان هذه المقاربة.

وهذه مشكلة صعبة لكلا الفريقين المرضى والأطباء. والمرضى قد زاروا العديد من الأطباء وبعضهم لديه ألم مزمن ومشاكل نفسية أخرى مثل الاكتئاب أو اضطرابات أخرى مثل القلق. ومن المهم أن نتذكر، على أي حال ورغم معرفتنا المتواضعة حول الفيزيولوجيا المرضية لهذه الحالة فإن لها تأثير كبير على نوعية ونمط حياة المريض. وإن العلاج السريري المناسب (المتعلق بشيئين أحدهما اتصال جيد بالمريض والثاني استراتيجية علاجية عقلانية) يتطلب البحث عن تدابير ناجحة من هذا التحديد في مجموعة المرضى هذه.

# ج. اضطرابات النعوظ

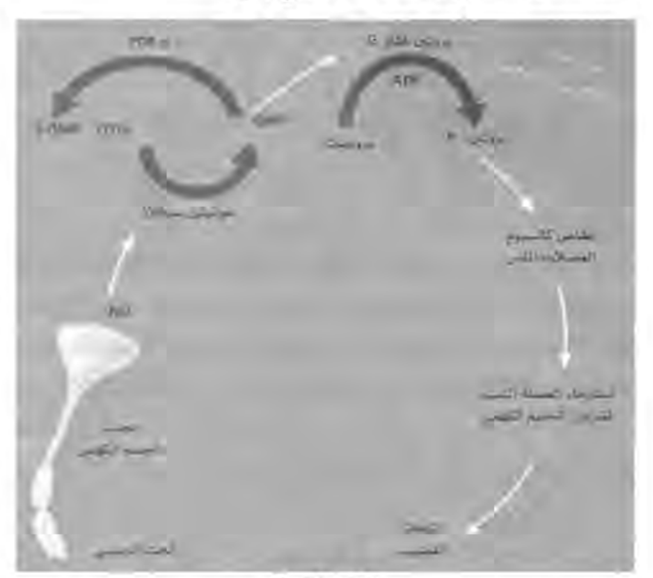
تعتبر العنانة حالة تعرف على أنها عدم القدرة على تصليب القضيب على النعوظ حتى الدفق. كما أن العنانة هي السبب الأكثر شيوعا لاضطرابات النعوظ في USA. وهناك حالات أقل شيوعا لكنها هامة تسبب اضطراب في النعوظ تتضمن داء بيروني (Peyronie,s D)، والرض وسرعة القذف. وهناك تقريبا 10ملايين أمريكي يعانون من اضطرابات النعوظ. وإن الجدول (71-3) يبين انتشار اضطرابات النعوظ المجراة بدراسة على الذكور البالغين في Massachusetts يستطيع أحدنا أن يرى بعمر 40سنة فإن 5٪ تقريبا من الرجال لا يملكون على الإطلاق نعوظ كافٍ للعملية الجنسية. وبعمر 70سنة فإن 15٪ على الأقل من الرجال يبدون اضطراب نعوظ كامل بينما على الأقل 50٪ يبدون درجات متفاوتة من اضطراب النعوظ. يعتبر كل من العمر وصحة الجسد العوامل الأكثر أهمية في التنبؤ أو تمديد شدة هجمة اضطراب النعوظ ولقد كان التدخين العامل الأكثر أهمية لنمط الحياة واضطراب النعوظ غير مرتبط بمستوى هرمونات الذكر.

## آلية النعوظ

ينتج النعوظ عن عامل نفسي أو محرض جنسي لمسي أو كليهما، وهي تعتبر النقطة البدئية المؤدية إلى نعوظ القضيب. وتتنقل إشارات العصب عبر الضفيرة الحوضية، وهي الجزء الذي يتم فيه تلاقي الأعصاب الكهفية التي تعصب الأجسام الكهفية للقضيب. وتتلقى الضفيرة الحوضية فروع من كلا الجملتين الودية ونظيرة الودية تنشأ

**الجدول 71-3. العلاقة بين عوامل الخطورة لاضطراب النعوظ: سيطرة ٪ لاضطراب النعوظ التام**

| عامل الخطر | السيطرة | عامل الخطورة المضاف إليه حالة التدخين | | |
|---|---|---|---|---|
| | | المدخن | مدخن سابق | غير مدخن |
| عمر 40 | 1.5 | | | |
| عمر 70 | 15 | | | |
| السكري | 28 | | | |
| الداء القلبي | 39 | 56 | 21 | 5.8 |
| فرط التوتر الشرياني | 15 | 20 | | |
| كل المرضى | 6.9 | | | |



الشكل 71-2.

الحث الجنسي يسبب تحرير No بواسطة عصب الجسم الكهفي من خلال الروابط العصبية العضلية الألياف الودية من الحبل الشوكي الصدري القطني، حيث تجتمع في الضفيرة تحت المعوية التي تتوضع تحت تشعب الابهر وتمر إلى الضفيرة الحوضية. وتنشأ الألياف نظيرة الودية من الحبل الشوكي العجزي من القطع 2 حتى الرابعة حيث تنضم إلى الضفيرة الحوضية. وتضم الأعصاب المتميزة كلا الألياف العصبية الودية ونظيرة الودية التي تعصب الأعضاء في الحوض. وفي عام 1982 أثبت العالمان ولش walsh ودونكر DONKER إن الأعصاب التي تمر وحشيا باتجاه الاحليل تتابع لتعصيب الأجسام الكهفية. ومن المعروف حاليا إن فروع هذه الأعصاب تشكل التعصيب الأساسي للوصل العصبي العضلي حيث تسيطر العضلات الملس الشريانية على تدفق الدم إلى القضيب.

يؤدي التحريض الجنسي إلى تحرر أكسيد النتريك بوساطة الأعصاب الكهفية في الوصل العضلي (شكل 71-3). ويؤثر الـ NO على محلقة القوانيليل التي تقلب GTP إلى CMP الحلقي. ويتأثر البروتين كيناز G بواسطة CMP ويؤثر بدوره في العديد من البروتينات التي تؤدي إلى إنقاص تركيز الكالسيوم داخل الخلوي. ويؤدي نقص محتوى العضلات الملس من Ca2+ إلى استرخائها (تمدد الشريان الكهفي) بالتالي زيادة جريان الدم الذي يترتب عليه نعوظ القضيب لكن السيطرة على تدفق الدم إلى مخرج الوريد غير مفهومة بشكل جيد.

# البحث في سببيات النعوظ

أعتقد سابقا أن اضطراب النعوظ من منشأ نفسي أنه السبب الأكثر شيوعا للاضطرابات النعوظ. ولكن التقدم الكبير في فهم آلية النعوظ والفيزيولوجيا العصبية له قد كشفت عن أسباب أخرى أكثر شيوعا لاضطراب النعوظ. ويعتقد حاليا أن اضطراب النعوظ من منشأ نفسي بشكل أقل من 15٪ من المرضى الذين يعانون من اضطراب النعوظ بشكل خاص ويعتقد الآن أن الناحية التشريحية هي السبب الأكثر شيوعا لاضطراب النعوظ وذلك في الوصل العصبي العضلي حتى تلاقي الأعصاب الكهفية العضلات الملس للشرايين القضيبية الكهفية العميقة. وحيث يلعب هنا كل من NO ، GMP دور مهم وحرج في تنظيم تدفق الدم إلى القضيب. وهنالك أسباب أخرى تنقص من نعوظ القضيب وتتضمن اضطرا بات صماوية، واضطرا بات وعائية، واضطرابات الأعصاب المركزية والمحيطة وتسبب بعض الأدوية اضطراب في النعوظ وهناك اضطراب النعوظ من منشأ وريدي.

## اضطرابات الوصل العصبي العضلي

يفعل الـ NO المتحرر من الأعصاب الكهفية حلقة القوانيليل في الجسم الكهفي. وإن (الشكل 71-3) يوضح أن هنالك العديد من المراحل التي إذا لم تعمل كما ينبغي يمكن أن تعوق وظيفة النعوظ. ويتركز معظم البحث في الوقت الحاضر على توليد الـ NO من الأعصاب الكهفية. وإن الفهم لكل مراحل النعوظ سيكشف عن آليات حيوية أخرى متوسطة كأسباب لـ ED (اضطراب النعوظ). وتشكل الحقيقة التي تقول أنه على الأقل 50٪ من المرضى بـ ED الناتجة عن جميع الأسباب ما عدا الرضية أو المعالجة الدوائية يستجيبون إلى مثبط النسفودي استيراز نمط 5 (PDE-5) تعد دليل قوي يدعم الاستنتاج القائل بأن اضطراب كيميائي حيوي في الوصل العصبي العضلي بشكل السبب الأكثر شيوعا لـ ED.

## الاضطرابات الصماوية

يلعب التستوستروز دور مفسد لوظيفة النعوظ. وتنقص الاضطرابات الصماوية بشكل مباشر أو غير مباشر من التستوستروز البلاسمي الحر أو المرتبط. والسبب الصماوي الأكثر وضوحا لكنه قليل الشيوع الذي يسبب اضطراب نعوظ هو قصور الأقناد. وتعتمد القدرة على النعوظ بشكل جزئي على الأندروجين وهؤلاء المرضى يحضرون بنقص أو غياب كلي للشبق بالإضافة فقط القدرة على تصليب القضيب. وإن الفحص الطبي للمرضى الذين يبدون قصور أقناد أولية أو ثانوية يظهر عادة اقناد طرية ضامرة ومن المتوقع أن استبدال الاندروجين (كيبونات يلعب التستوستروز 20ملغ كل 2 - 3أسابيع أو استعمال محضرات تستوسترون موضعي) يؤدي إلى عودة في وظيفة النعوظ في المرضى الذين يبدون مستويات منخفضة جدا أو غير مقاسة في تركيز التستوسترون المصلي الناتج عن قصور الاقناد. وهؤلاء المرضى غير شائعين نسبيا ولكن وعلى أي حال، فمن الشائع أن المريض العنين لديه مستويات طبيعية أو منخفضة بشكل خفيف من الاندروجينات الحلقية. ومن النادر أن يؤدي استبدال التستوسترون إلى إعادة وظيفة النعوظ هؤلاء المرضى مع مستويات مصلية منخفضة بشكل طفيف للتستوستيرون ويجب أن يعطى بشكل روتيني من اجل ذلك الاستطباب. وإن إعطاء التستوسترون غير مستطب ابدا عند المرضى ذوي المستويات الطبيعية من الاندروجين الحلقي.

ويعد الداء السكري الاضطرابي الصماوي الأكثر شيوعا الذي يؤثر في القدرة على النعوظ. حيث يؤثر على كلا الجملتين العصبيتين الذاتية والجسمية بالإضافة إلى التصلب العصيدي. وإن التأثير الأكثر أهمية للداء السكري في القدرة على النعوظ يظهر بأنه يرتبط بفقدان وظيفة الأعصاب الذاتية الطويلة. وينتج النعوظ جزئيا عن تحريض الأعصاب الصادرة نظيرة الودية الكولينيرجية. ويؤدي فقدان النورونات الكولينيرجية الطويلة إلى قطع الطريق الصادرة في القوس

القوس الانعكاسية للنعوظ. ويبدو أن الداء السكري يسبب اضطراب في الوصل العصبي العضلي في مستوى العضلات الملس الشريانية في الأجسام الكهفية للقضيب. وقد أشارت الدراسات إلى انخفاض واضح في تركيزي كل من Ach وNO في جدران الأجسام الكهفية في الداء السكري. وهذه الموجودات قد تشير إلى اتحاد الآليتين الفقد العصبي والاضطراب الوظيفي في الوصل العصبي العضلي.

ومن الاضطرابات الصماوية الأخرى التي قد تسبب أحيانا اضطراب في النعوظ نجد قصور الدرق وفرط نشاط الدرق، واضطراب وظيفة الكظر. وذلك بسبب الحدوث النادر لحالات الكظر والدرق في هؤلاء لعلاج اضطرا بات النعوظ وفحص هذه المحاور لا بشكل جزء من الفحوص الروتينية لاضطراب النعوظ.

## الاضطراب الوعائي

يشكل الاضطراب الوعائي سبب شائع لاضطراب النعوظ في الولايات المتحدة. ويعود ذلك بشكل بدئي إلى الانتشار الواسع والطبيعة الحادة للمرض الوعائي المحيطي ينتج انتصاب القضيب عن استرخاء العضلات الملس الشريانية وزيادة المقاومة للقنوات الوريدية التي تخترق جدار الأجسام الكهفية، وهذه العملية تقود إلى امتلاء كامل للأجسام الكهفية بالدم وذلك بضغط دموي جهازي. وتكون الشرايين الكهفية الأوعية الدموية التي تصب في الأجسام الكهفية فروع انتهائية للشريان الحرقفي الباطن. وكما أن اضطراب الأوعية الشريانية الكبيرة أو الصغيرة قد يؤدي إلى نقص في الضغط الدموي الكهفي والذي يقود إلى فشل في نعوظ القضيب.

ويتطلب النعوظ الطبيعي شجرة وعائية تقاوم الجريان الدموي من الشرايين الكهفية. وقد كانت العديد من مسببات اضطراب النعوظ تعزى إلى اضطراب تشريحي في الأوعية الكهفية بينما حقيقة المشكلة هي في عدم السيطرة على العضلات الملس الشريانية الكهفية وتقوم المعالجة بالحقن الدوائي على حقن عوامل مرضية وعائية في الأجسام الكهفية للحصول على نعوظ عن طريق استرخاء العضلات الملس في الشريان القضيبي العميق. وهذا النمط من العلاج يفيد في 90٪ من المرضى مع الإشارة إلى أن التضيق الشرياني الناتج عن التصلب العصيدي لا يشكل السبب المرضي لمعظم الحالات لاضطراب النعوظ. ويشكل الانسداد الوريدي في القضيب أيضا سبب هام لاضطراب النعوظ ويبدي هؤلاء المرضى نعوظ هؤلاء المرضى نعوظ أولي طبيعي لكنه سريع وهو يزول قبل الدفق.

## اضطراب النعوظ لأسباب عصبية

يشكل الاضطراب العصبي بحد ذاته بسبب شائع لاضطراب النعوظ. ويمكن بأن تؤدي إصابة الأعصاب الجسمية أو الذاتية أو فروعها النهائية إلى اضطراب في النعوظ وتسيطر هذه الأعصاب على دخول الدم وربما خروجه من الأجسام الكهفية، وتنقل السيالات الحسية الجسمية من القضيب عن طريق العصب الاستحيائي إلى مستوى القطع العجزية ع2 - ع4 وتحرض هذه السيلات كلا الدماغ والمراكز الذاتية في الحبل الشوكي. وتنشأ الأعصاب الذاتية نظيرة الودية من المنطقة الرمادية المتوسطة والجانبية في القطع العجزية من 2-4 وتوجد هذه الألياف قبل العقدية في الجذور الأمامية للأعصاب لتتضم الأليف الودية للعصب المعوي لتكوين الضفيرة الحوضية والأعصاب الكهفية وتتوضع العقد نظيرة الودية بعيدا بجانب الأعضاء الجانبية.

وتنشأ الأعصاب الودية من المادة الرمادية المتوسطة الجانبية ولكن في المستويات الصدرية القطنية من الصدرية العاشرة إلى القطنية الثانية. وتمر الألياف الودية الواردة خلف البريتون وتجتمع في الضفيرة الخثلية المتوضعة أمام وأسفل تفرع الأبهر، ويشكل تجمع الألياف الودية بعد العقدية الأعصاب الخثلية والتي تنضم إلى الألياف العصبية نظيرة الودية الواردة. ويبدو أن التعصيب الادريناجي يلعب دورا في عملية زوال النعوظ. وقد أثبت وجود تركيز حال للنورابين في الأنسجة في كل من الأجسام الكهفية والشرينات الرافدة. إضافة إلى استخدام حاصرات a (فينتولامين) الذي يستفاد منه بشكل روتيني في الحقن داخل الكهفي للحصول على النعوظ.

ويمكن للإشارات الواردة التي تنشأ عن النعوظ الأولي أن تنشأ من الدماغ ، كما في حالة النعوظ من منشأ نفسي أو نتيجة تحريض نفسي. ويمكن للمرضى الذين يعانون من إصابة في الحبل الشوكي أن يستجيبوا لتحريض حسي، ولكن في العادة فإن ذلك يتطلب معالجة دوائية للحفاظ على النعوظ أثناء الاتصال. ولا يوجد هناك مركز متميز للنعوظ من منشأ نفسي. ويبدو أن الفص الجبهي ذو دور هام ومع ذلك فإن مواقع أخرى مثل التلفيف المستقيم والتلفيف الخرامي والوطاء والأجسام الحلمية ويبدو أن لها أهمية هي الأخرى.

## اضطراب النعوظ المرض بالأدوية

هناك العديد من الأدوية الموصفة التي تسبب أو يعزى لها عادة نقص في وظيفة النعوظ. وهناك قائمة كاملة من هذه العناصر وآلية عملها خلف هذا النص الجدول 71-4 يصنف المجموعات العظمى المتورطة في أحداث ED ومقترحات حول كيفية تدخل هذه الأدوية في وظيفة النعوظ بشكل عام. وعادة خلال الممارسة السريرية قد يجد أحدنا أن المرضى قد يوصف لهم أصناف نوعية من الأدوية من اجل أسباب مهمة، ومن اجل ذلك السبب فإن استبدال أدوية بأخرى غير مفيد عادة في الحفاظ على وظيفة النعوظ في مرضى لديهم عادة عدة عوامل متطورة لـ ED، ويكون الإجراء المباشر لإجراء ED الخيار المفضل في جميع الحالات ما عدا تلك الحالات المعقدة.

# العلاج الدوائي والجراحي: شكل(71-4)

## العلاج الدوائي الفموي

لقد غيرت المعالجة الدوائية الفعالة من تدابير وطريقة علاج الـ ED. وكما أن الفحوص المشخصة الأخرى مثل فحص النعوظ الليلي وايكو دولبر للشريان القضيبي تجرى للكل بشكل أقل أو متأخرة في المعالجة التشخيصية ALGORITHM. في الحقيقة فإن القياس الروتيني

الجدول 71–4. تكرار النعوظ الصلب وسوء وظيفة القذف المتسبب بالأدوية

| الصف الدوائي | انخفاض النعوظ الصلب | سوء الوظيفة للقذف |
|---|---|---|
| مضادات بيتا الأدرينالجية | شائع | أقل شيوعاً |
| حالات الودي | متوقع | شائع |
| شادات a1 | غير شائع | غير شائع |
| شادات a2 | شائع | أقل شيوعاً |
| مضادات a1 | غير شائع | أقل شيوعاً |
| مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتونسين | غير شائع | غير شائع |
| المدرات | أقل شيوعا | غير شائع |
| مضادات الاكتئاب | شائع | غير شائع |
| مضادات الذهان | شائع | شائع |
| مضادات الكولين | أقل شيوعاً | غير شائع |

للتستوستيرون المصلي يتم عادة في حال فشل المعالجة الدوائية إذا كانت قوة الشبق لدى المريض طبيعية ولا يوجد لديه تثدي، وفحوص التوافق والحجم كانت طبيعية.

وتبنى المعالجة الدوائية الحالية على تثبيط الـ PDE-5 ويوضح الشكل (71-3) أن الـ cGMP يتحول إلى GMP-5 غير فعال بواسطة PDE-5 0. SILDENAFIL، VARDENAFIL، TADALAFIL هذه الأدوية تثبط ميزة الـ PDE-5 بشكل تنافسي والتي تحول cGMP بواسطة الارتباط إلى الـ Domain المحفز لـ PDE-5 وقد أدى استخدام الـ PDE-5 إلى نتائج ملحوظة في النعوظ حتى عند المرضى الذين يعانون من نقص في NO أو صانعة الـ CGMP وعلى أي حال فليس جميع المرضى يبدون استجابة لمثبطات الـ PDE-5. ويكون التحريض الجنسي وسلامة الجهاز الوعائي والعصبي بشكل عام ضرورية للحصول على كمية كافية لـ no وcGMP لزيادة جريان الدم في الشريان القضيبي العميق. وبشكل عام، فإن 60٪ من مرضى Overall




**الشكل 71–4.** المعالجة المنطقية للعنانة

و80٪ من المرضى الذين يعانون من ED ناتجة عن أذية حبل شوكي، و40٪ من مرضى ED الناتج عن استئصال بروستات جذري يستجيبون للعلاج بمثبطات الـ PDE-5.

## المعالجة الدوائية بالحقن

يمكن حقن العوامل المؤثرة في الأوعية مباشرة في الأجسام الكهفية للحصول على نعوظ القضيب. مع إعطاء المريض تعليم كاف. وهذه التقنية آمنة ومقالة وتسبب القليل من عدم الارتياح ويحدث جريان دموي كاف بين كلا الجسمين الكهفيين، بحيث أن حقن مواد دوائية موسعة للأوعية في جسم كهفي واحد يكفي للحصول على نعوظ طبيعي، وهناك ثلاث عناصر تستخدم مفردة أو مجتمعة بشكل شائع، ومن هذه الثلاث فإن البروستاغلانين PGE1 قد خضع لتجارب سريرية صارمة، ويمتلك جودة نوعية في الأطعمة والأدوية لعلاج الـ ED وإن العناصر الأخرى مثل البابافيرين والفينتولامين تستخدم بشكل واسع لعلاج الـ ED، وعلى أي حال، فإن الـ PGE1 والبابافيرين تستخدم عادة لوحدها. وكما أن الفينتولامين يستخدم لتقوية فعل البابافيرين أو يستخدم بالاتحاد مع PGE1 والبابافيرين.

وينتج عن المعالجة بالحقن نوعين من الاختلاطات، وهي النعوظ المستمر وتندب القضيب الذي يسبب تقوسه. وقد سجل حدوث النعوظ المستمر في 1-4٪ من المرضى. ويحدث النعوظ المستمر بشكل شائع أكثر في الذين يعانون من اضطراب نعوظ من منشأ عصبي، وخاصة عند الشباب الذين يعانون من أذية في الحبل الشوكي كما أن تقوس القضيب المكتسب الشديد يشاهد نادرا وعادة يحدث بعد عدة سنوات من المعالجة بالحقن. ويبدو أنه أقل شيوعا عند استخدام الـ PGE1 مقارنة بالبابافيرين. والمشكلة الأكثر شيوعا للمعالجة الدوائية بالحقن ليست ناتجة عن الاختلاطات وإنما يتوقف 50 60٪ من المرضى عند استخدام هذه التقنية بعد مرور سنة واحدة.

## المعالجة الدوائية عبر الإحليل

يمكن أن يوضع الـ PGE1 داخل الإحليل باستخدام حبيبة APPLICATOR. وتفترض هذه الطريقة حدوث اتصال وريدي كبير من الجسم الإسفنجي المحيط بالإحليل والجسم الكهفي وهكذا تعتبر هذه الطريقة أقل فعالية مقارنة بطريقة الحقن داخل الكهفي.

## الأجهزة الحاصرة المحدثة للخلاء

تطور هذه الأجهزة القضيب من خلال أنبوب بلاستيكي مع ربط محكم على قاعدة القضيب. ويضخ الهواء من الأسطوانة ليحدث انفراغ حول القضيب، وعلى هذا يجري الدم داخل الأجسام الكهفية وهذا يؤدي إلى نعوظ القضيب وهذا الرباط الحاصر يبقى على قاعدة القضيب للمحافظة على النعوظ، ويجب أخذ الحذر للتأكد من أن هذا الرباط الحاصر لا يؤدي إلى حدوث نعوظ مستمر الناتج عن الحصر الوريدي.

## بديل القضيب

يزرع بديل القضيب في غرفة الجراحة. وهناك نمطان شائعان من الأجهزة يمكن أن تزرع: شبه صلب وقابل للنفخ. ومعظم المرضى

يفضلون الأجهزة القابلة للتنفخ لأنها تؤدي إلى نعوظ إلى الطبيعي عندما تنفخ. وينتج عن إفراغها قضيب مسترخي. وعلى الرغم من أنه أكثر رضا مقارنة من التقنيات الأخرى مقارنة، فإن بديل القضيب يعد الخيار الأكثر فعالية على المدى البعيد لعلاج العنانة فهناك 90٪ من المرضى وشركائهم.

## العلاجات المستقبلية

لقد أتممنا فترة من التوسع السريع في فهم وعلاج اضطراب النعوظ. وقد شرح الكثير من الطرق الكيماوية الحيوية التي تؤدي إلى النعوظ كذلك العديد من الأدوية الفموية الفعالة قد طبقت. وسوف تعتمد المعالجات المستقبلية على التعرف على مواقع كيميائية حيوية نوعية في مخطط النعوظ والتي هي خاصة بنعوظ القضيب. وكان PDE-5 مثال جيد لهذه الحالة. ومن أجل هذه النقطة فإن هناك طرق كيميائية حيوية مثل إنتاج cGMP والذي هو موجود في أجهزة هامة أخرى من الجسم. ولا تشكل هدف جيد للأدوية المسممة لتعزيز وظيفة النعوظ. ونحن نتنبأ أن أصناف أخرى من الأدوية الفموية عليها أن تنتظر تقدمات آنية في الفهم الجذري لوظيفة النعوظ.

و إن تطورات هامة قد أحدثت في تصميم بدائل القضيب القابلة للزرع والتي جعلت من هذه الأجهزة أكثر متانة ومقاومة للخمج. والتطورات في الربط بين الأنابيب والأسطوانات الجسمية قد خفضت معدل الفشل الميكانيكي إلى أقل من 5٪ خلال 5سنوات. وهذه الأجزاء تحتوي أيضا على أغطية خاصة والتي تحتوي بدورها على مضادات حيوية أو مضادات حيوية ممتصة تزود وقت الزرع وهذه التطورات بشكل واضح معدل حدوث الخمج بعد العملية الجراحية.

# د. سرطان الرجال

## سرطان البروستات

وهو يعد السرطان الأكثر حدوثا عند الرجال. ويعد السبب الثاني للوفاة عند الرجال . ويزداد حدوث سرطان البروستات مع التقدم بالعمر. ويكون التشخيص السريري لسرطان البروستات في العادة غير متقدم في النصف الأخير من العقد الخامس ولكن يزداد بشكل كبير بعد ذلك.

وعوامل الخطورة لسرطان البروستات غير معروفة بشكل كبير الجدول (71-5). وهناك بعض الارتباط بالعرق لأن سرطان البروستات أكثر حدوثا في الأمريكيتان، وفي الأفارقة أكثر منه عند البيض. وفي بعض الدراسات تبين تورط الوجبات الغنية بالدسم كما أن الدور الذي يلعبه الـ lycopenes والسيلنيوم لا يزال مجال البحث. ولا يوجد هناك ترافق مثبت لسرطان البروستات مع التدخين ، أو الفعالية الجنسية، أو قصة سابقة لالتهاب أو ضخامة البروستات السليمة BPH.

ويوجد هناك تباين واضح بين موجودات التشريح لسرطان البروستات والكشف السريري للمريض. ويظهر التشريح المرضي لعينات من البروستات دليل نسيجي لسرطان البروستات في أكثر من 50٪ في الرجال بعمر أكثر من 60سنة وتكون الأغلبية الساحقة لهذه وإن السرطانات الكامنة أقل من 0.2 في الحجم وبدرجة تشريحية مرضية منخفضة. وهذه الأورام تختلف بشكل واضح عن تشخيصها السريري counterparts. وكما أن السبب لهذا التباين أو العوامل التي يمكن أن تؤدي إلى تحريض التطور السريري العدواني لهذا المرض غير معروفة.

| الجدول 71-5. عوامل الخطورة الممكنة لسرطان البروستات |
| --- |
| العمر (زيادة الحدوث مع التقدم بالعمر) |
| العرق (زيادة الحدوث في الأمريكان الأفارقة) |
| القصة العائلية |
| الحمية (يمكن أن ترتبط مع الحمية الغنية بالدسم) |
| عوز السيلينيوم (لقد تم فحصه بصورة عامة في التجارب السريرية) |

## الكشف والتشخيص

هناك نقاش مستمر حول قيمة محفظة سرطان البروستات والعديد من هذا ناتج عن الفشل في أخذ عمر معين وخاصة المرض. بينما الرجال بعمر أقل بعشر سنوات قد لا يستفيدون من محفظة سرطان البروستات وهؤلاء المرضى بعمر أقل من 70-75سنة والذين يتمتعون بصحة جيدة لديهم خطورة كبيرة للتعرض لخطر المرض أو الوفاة الناتجة عن السرطان غير المعالج. وأغلب الخبراء ينصحون بحماية دورية لهذه المجموعة.

وكلا الـ DRE وPSA المصلي يلعبان دورا في التشخيص المبكر لسرطان البروستات. وينشأ سرطان البروستات بشكل عام من الجزء المحيطي للبروستات والذي يمكن جسه في DRE (مس شرجي). وإن التوأم القاسي أو العقيدي للبروستات أثناء DRE يجب أن يؤخذ بعين الشك لسرطان البروستات.

ويعتبر الـ PSA بروتين ينتج من قبل كلا الخلايا البروستاتية الطبيعية أو الخبيثة. قد يرتفع الـ PSA المصلي في حال تضخم البروستات أو التهابها أو في حال وجود سرطان، جدول (71-6). ومع ذلك فإن ارتفاع الـ PSA غير مشخص لسرطان البروستات لكن قد يوجد لخزعة بروستات إمكانية لنفي وجود سرطان، بسبب التضخم المتسارع في حجم البروستات، وتزداد قيم الـ PSA المصلي بزيادة عمر المريض وتعتبر فيه 4.0 نغ/مل لـ PSA النسيجي طبيعية لـ PSA، وعلى أي حال فإن قيم منخفضة مثل 2.5-3.0 نغ/مل ربما تستدعي خزعة فورية عند الرجال في عمر أقل من 60 سنة.

| الجدول 71-6. أسباب زيادة PSA |
|---|
| السرطان |
| ضخامة البروستات السليمة |
| التهاب البروستات |
| خزع السبيل البولي |
| رض بروستاتي (القثطرة الحالبية أو تمسيد البروستات) |

عندما يشك بسرطان البروستات، إما بسبب الـ DRE غير طبيعي أو PSA مرتفع فعندها يفضل إجراء خزعة بروستات. ويستخدم الـTRUS (تصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم) لتوجيه خزعة البروستات. وبشكل نموذجي فإن سرطان البروستات يبدي مظهر ناقص الصدى بالإيكو. وعلى أي حال فإن TRUS ذو قيمة محدودة في تشخيص سرطان البروستات ويستخدم بشكل مبدئي لتوجيه الخزعة ويتم الحصول على عينات نسيجية من البروستات عبر المستقيم. ويعد هذا إجراء قيم في العيادة والحقن الموضعي لـ (ليوكائين أو كسيلوكائين) حول البروستات ويقلل من عدم الارتياح، وعادة 8-12عينة لبية تؤخذ من البروستات الداخلية.

وفي أغلب الأحيان يعطى سرطان البروستات الدرجة حسب تصنيف غليسون. وهذا النظام التقني يستخدم عددين مبنيان على النموذج النسيجي الأولي والثانوي. بالنسبة لنقاط غليسون 2-3-4 فهي غير شائعة بالسرطانات المكتشفة سريريا، وأما السرطان بدرجات 5 أو 6 أكثر شيوعا، بينما سرطانات 8، 9، 10 يترتب عليه وجود سرطان عدواني السلوك.

ويعتبر الـ DRE الاختبار الأكثر فائدة في تحديد درجة الامتداد الموضعي للسرطان. كما أن التصوير الطبيعي المحوري CT ذو فائدة محدودة. وفي العادة لا يستطب سريريا لتحديد الانتقالات الموضعية أو العقدية للسرطان. وفي حال كان لدى المريض سرطان ذو درجة عالية أو قيم مرتفعة بشكل كبير لـ PSA يستطب تصوير العظام لأن العظام المكان الأكثر شيوعا للانتقالات البعيدة. وتكون الانتقالات إلى الأنسجة الرخوة غير شائعة عادة إذا كان تصوير العظام ايجابيا.

## علاج المرض الموضعي

هناك جدال واسع حول العلاج الأفضل لسرطان البروستات الموضع. ويجب على المرضى أن يدخلوا في عملية تقرير العلاج جدول (71-7). ومن أجل هؤلاء بأعمار متوقعة أقل من 10سنوات وإلا فإن الخطة تتبع بدون علاج بدئي ويفضل watchful waiting، وإن معظم الرجال الكهول أو هؤلاء الذين لديهم آفات هامة فإنهم يموتون لأسباب أخرى غير سرطان البروستات حتى بدون معالجة شافية عندما يكشف السرطان بدرجة سريرية موضعة.

| الجدول 71-7. العلاجات لسرطان البروستات الموضع |
|---|
| تشعيع البروستات |
| المعالجة القصيرة |
| التشعيع بالحزمة الخارجية |
| المعالجة القريبة |
| المعالجة الهرمونية |
| المراقبة اليقظة |

ومن أجل الرجال يتوقع حياة أكثر من 10سنوات عندها تستطب المعالجة الشافية. وإن الاستئصال الجراحي للبروستات (استئصال جذري) هو العلاج، ومع القابلية الأكثر proven من أجل المعالجة المطولة لسرطان البروستات. وإن استئصال البروستات الجذري الحالي هو عملية ذات اختلاطات محدودة بعد العمل الجراحي. والمنغص الأعظم لهذا الإجراء هو المخاطر الناتجة عن نتائج المعالجة المطولة. ويحدث سلس هام في حوالي 2٪ من الرجال، وقد يحدث عند 10٪ من المرضى على الأقل بعض الدرجة من السلس النفسي. وتتوضع الأعصاب الكهفية المسؤولة عن استرخاء الأوعية الدموية التي تؤدي إلى نعوظ القضيب بجانب البروستات، ويعد تسليخ الأعصاب عن البروستات (استئصال بروستات جذري nerve-sparing مناسبا في المرضى ذوي الأورام الموضعة في البروستات. وإن نجاح فصل الأعصاب أثناء استئصال البروستات الجذري مرتبط بعمر المريض ووظيفة النعوظ قبل العمل الجراحي. وفعالية هذه الحماية يمكن أن تتحقق حتى في 80٪ من المرضى.

وبعد الاستئصال الجذري للبروستات يجب أن ينخفض تركيز PSA المصلي إلى مجال غير مقاس. حيث أنه لا يوجد مصدر آخر لإنتاج الـ PSA غير خلايا البروستات. وتستمر البؤر الانتقالية بإنتاج الـPSA ولذلك فإن قيمة غير مقاسة لـ PSA هي علامة تشخيصية ممتازة وأكثر من ذلك فإن ازدياد قيم الـ PSA إلى مجال مقاس يسبق علامات أو أعراض أخرى لبقاء سرطان البروستات بعد استئصال البروستات الجذري. وعلى هذا فإن الـ PSA واسع حساس ونوعي من أجل النكس بعد الاستئصال الجذري للبروستات. وتعتبر المعالجة الشعاعية (وذلك بواسطة علاج شعاعي خارجي أو معالجة brachy خلالية) البديل الأولي للمعالجة الجراحية لسرطان البروستات الموضع. وتطبق المعالجة الشعاعية الخارجية beamtheraby من 7-8 أسابيع وتترافق بخطر حدوث التهاب مثانة شعاعي أو التهاب بروستات شعاعي. وتحدث العنانة في نصف المرضى وهي تعتمد على العمر.

وتتم Brachytherapy بواسطة إعطاء نظائر مشعة خلالية. ويستخدم اليود -125 بشكل شائع وأحيانا يستعمل مع معالجة شعاعية خارجية beam. وتتطلب Brachytherapy استعمال مخدرات لكنها تؤدي إلى اختلاطات أصغرية قليلة، ويعود المرضى إلى نشاطاتهم قبل العمل الجراحي بسرعة. وعلى أي حال، فإن هناك تساؤلات حول غاية هذا العلاج على المدى البعيد في شفاء سرطان البروستات. ومن مخاطر brachytherapy عسر تبول وعنانة بينما يكون التهاب البروستات الشعاعي غير وارد نسبيا.

## علاج السرطان المتقدم

تبقى المنابلة الصماوية الشكل البدئي لعلاج المرض ذوي سرطان البروستات المتقدم أو الانتقالي. ويكون هدف المعالجة هو حرمان خلايا سرطان البروستات من الأندروجينات المصلية. وهذا يمكن أن يترافق بجراحة أو أدوية إخصاء. ويؤدي استئصال الخصيتين في الجانبين اللتين تشكلان مصدر التستوستيرون ويتم التحكم بمشابهات الهرمون المحرر للهرمون الملوتن بواسطة تحرير بطيء لها عن طريق حقنها كل 3-4 أشهر. وتمتلك هذه الأدوية تأثير اضطراب في الإفراز الذي يؤدي إلى إنقاص سويات الهرمون الملوتن المصلية المحرر من الغدة النخامية وبالنتيجة تنقص إنتاج التستوستيرون من الخصى. ينخفض التستوستيرون إلى سويات الإخصاء خلال أسابيع بعد

الجدول 71-8. التأثيرات الجانبية طويلة الأمد للمعالجة بالحرمان الأندروجيني

| |
|---|
| الأندروجيني |
| هبات ساخنة |
| نقص الشبق |
| العنانة |
| تخلخل العظام |
| نقص شعر الوجه |
| نقص الكتلة العضلية |
| ربح الوزن |

الاستئصال الجراحي للخصى. بضعة أسابيع بعد تطبيق مشابهات LHRH.

بالاستجابة إلى اضمحلال الاندروجين. يمر سرطان البروستات بتراجع سريع ويفسر هذا بتراجع حجم سرطان البروستات والتحسن في أعراض أي مرض مثل الألم العظمي والانخفاض السريع في PSA المصلي. وتكون فترة الاستجابة مختلفة ولكن في العادة تأتي بعد حوالي سنتين وذلك عند المرضى الذين يعانون من سرطانات انتقالية. وفي العادة تكون المعالجة الهرمونية أكثر تحمل ولكنه يسبب في العادة توهجات حارة ويترافق بعض الشيء بتخلخل عظام وفقد في الوزن والكتلة العضلية مع الاستعمال طويل المدى، جدول (71-8).

ويمكن أن تستخدم مضادات الأندر وجينات أيضا في العلاج الهرموني للمرضى بسرطان البروستات. وتمارس الأدوية الفموية تأثيرها بحصر استقلاب الأندر وجينات على المستوى الخلوي أكثر من خفض القيم المصلية. وقد تستخدم مضادات الأندروجين مشتركة مع مشابهات LHRH لحصر تأثير أندروجينات الكظر بالإضافة للتستوستيرون على الرغم من الدراسات المتعددة العشوائية فإن قيمة المعالجة المشتركة مقارنة مع مشابهات LHRH لوحدها مازال مشكلة في النقاش.

وعندما يبدي سرطان البروستات دليل على الترق رغم المعالجة الهرمونية فإن الإنذار لهؤلاء المرضى سيئ. ويتم تدبير الألم العظمي بالمسكنات المناسبة والتشعيع، ويمكن أن تؤدي المعالجة الكيماوية أحيانا إلى تلطيف لكنها لم تبدي أنها تقدم الحماية.

## كارسينوما القضيب

يعد سرطان القضيب شائك الخلايا شائع في بعض أجزاء العالم وهو نسبيا غير شائع في الولايات المتحدة. ويقتصر حدوث هذا السرطان في الرجال الذين لم يختنوا في الطفولة. وإن الختان في البلوغ أو في الطفولة المتأخرة يمنح حماية أقل ويعتقد أن التأثير التحريضي الناتج عن بقاء القلفة ذو شأن هام. وتبعا لهذا فإن الحفاظ على الصحة يتطلب هذا الأجراء الوافي.

وبشكل نموذجي فإن السرطان شائك الخلايا للقضيب يكون غير مؤلم ـ قاسي، وعادة يتظاهر بكتلة متقرحة على الحشفة أو الشق الإكليلي. ومن الشائع حدوث خمج ثانوي مع تصريف قيحي خاصة مترافقة مع السرطانات الكبيرة. وبسبب إرباك وكره المريض لزيارة الطبيب فإن المرضى يأتون عادة بسرطانات كبيرة. ويحدث الغزو والانتقال إلى الأجسام الكهفية، وعلى طول جسم القضيب مع سرطانات موضعية متقدمة.

وتكون العقد اللمفية الأربية هي الموقع الأول للانتقالات. وإن الاعتلال الغدي قد يحدث كنتيجة للخمج المرافق لكن العقد المتضخمة أو الصلبة التي تظهر بعد العلاج بالصادات هي إشارة مقلقة للانتقالات. وربما تحدث الانتقالات في عقد معينة بعيدة : كبد ـ رئة أو العظام.

### التشخيص والمعالجة

يتم تأكيد تشخيص سرطان القضيب بدليل نسيجي بوساطة خزعة incisional أو خزعة استئصالية. ويربط الإنذار مباشرة بدرجة الورم ومدى غزوه للأنسجة ويفضل معالجة الورم البدئي بالشق الجراحي ومن أجل الآفات الصغيرة فإن الاستئصال الموضعي أو الجراحة باستعمال الليزر يمكن أن تطبق.

وإن العملية الكلاسيكية للسرطان القضيب شائك الخلايا هو استئصال جزئي للقضيب واستئصال 2 سم على الأقل من النسيج الطبيعي. وإذا كان الورم محدود في الطرف البعيد للقضيب فإن طول كاف من جسم القضيب الداني يمكن أن يترك، وعلى هذا فإن المريض يستطيع التبول بوضعية الوقوف.

أما بالنسبة للأورام الأكبر والتي تغزو جزء القضيب الداني، تتطلب استئصال قضيب كامل وتبتر كامل الأجسام الكهفية حتى الحدبة الأسكية. ويجرى تعقيم إحليل عجاني والذي يسمح للتبول بوضعية الجلوس.

وهنالك بديل للبتر الجراحي للورم البدئي وهو المعالجة الشعاعي. وعلى الرغم من أن المعالجة الشعاعية تسمح ببقاء طول قضيبي فإن استخدامها أقل شيوعا من المعالجة الجراحية بسبب السيطرة القليلة على الورم البدئي، وفوق ذلك قد ينتج عن المعالجة الشعاعية بعض الدرجة من التليف والتوسع الشعيري في القضيب والذي قد يسبب صعوبة في الوظيفة الجنسية.

ويستطب تسليخ العقد اللمفاوية الأربية في المرضى ذوي العقد الأربية المجسوسة والتي ظهرت بعد المعالجة بالمضادات الحيوية أو في هؤلاء المرضى ذوي أورام ذات درجة عالية أو غزو عميق. ويكون الإنذار سيئ في المرضى ذوي الانتقالات الورمية البعيدة أو كان هناك انتقال إلى العقد الأربية فوق الرباط الأربي وتستخدم المشاركة في المعالجة الكيماوية في المرضى ذوي الانتقالات الورمية البعيدة ولكن الاستجابة الكلية غير معهودة.

## سرطان الخصية

يمكن أن يحدث السرطان على حساب كل من الأنسجة المنتشة وغير المنتشة للخصية وهي أكثر شيوعا عند الرجال ذوي الأعمار المتراوحة بين 18-30 سنة ويزداد حدوث سرطان الخصية عند الرجال ذوي قصة خصية هاجرة (خصية غير نازلة) حتى بعد تثبت الخصية وذلك من أجل توضع الخصية في الصفن وهناك أسباب غير معينة تؤدي إلى ازدياد حدوث العقم عند المرضى ذوي سرطان الخصية. ويكون الشذوذ في تكون النطف ليس فقط في الخصية المتأثرة وإنما أيضا في الخصية المقابلة. وعلى أي حال فإن الأغلبية من المرضى بسرطان الخصية قادرة على الإنجاب والقرار بالمعالجة يجب أن يؤخذ هذا بالحسبان.

والعلامة أو العرض الأكثر شيوعا لسرطان الخصية هو ظهور كتلة غير مؤلمة تنشأ على حساب الخصية ويكون الورم عادة ذو صلابة حجرية. وقد يأتي عادة المرضى بألم وممضض بسبب النزف الثانوي داخل الورم. وفي العادة يكون سرطان الخصية جيد التميز عن

الجدول 71–9. دراسات درجات سرطان الخصية

| علامات الورم |
| --- |
| AFP ترتفع فقط في الأورام غير المنوية |
| B-HCG ربما ترتفع في الورم المنوي أو غير المنوي |
| CT بطني وإن العقد خلف البريتوان هي أشيع الأماكن للانتقالات العقدية المنطقية |
| تصوير الصدر الشعاعي البسيط أو CT وإن الرئة هي المكان الأكثر تكراراً للنقائل البعيدة. |

الأنسجة الأخرى لمحتويات الصفن بسبب الإصابة الواضحة للخصية نفسها دون الأنسجة المحيطة بالخصية. ويمكن أن يحدث التثديحتي في حال غياب النقائل البعيدة وذلك بسبب تحرر B-HCG (الموجة القندية المستيمائية البشرية –B) الورم البدئي وعند المرضى ذوي المرض المتقدم قد يظهر كتلة بطيئة أو اعتلال عقد لمفية فوق الترقوة.

## التشخيص وتحديد المرحلة

بعد استئصال الخصية المغبني من أجل إزالة الخصية والحبل المنوي إجراء تشخيصي وعلاجي. وهناك العديد من سرطانات الخصية المتميزة نسيجيا. وإن النمط الخلوي الوحيد الأكثر شيوعا هو السيمينوما (ورم منوي). وقد تكون الأورام الغير منوية سرطانات خلوية جنينية، سرطانات عجائبية أو سرطانة ميستيميائية ولكن في الغالب تحوي خليط من هذه العناصر.

وتعد الواسمات الورمية هامة في تحديد درجة الورم ومتابعة المريض بسرطان الخصية. وقد يرتفع الـ B-HCG في الأورام المنوية أو الغير منوية، ولكن الارتفاع في الـ AFP (البروتيني الجنيني ألفا) هو مشخص على الأقل لبعض العناصر اللامنوية. وهذه الواسمات المنوية قد تفرز من قبل الورم البدئي أو البؤر الانتقالية، جدول (71–9).

وتشكل العقد اللمفية خلف البريتوان الموقع البدئي الأكثر شيوعاً للانتقالات الورمية. ولذلك فإن تصوير طبقي محوري للبطن يعد استقصاء هام لتحديد مرحلة الورم. وتتوضع العقد اللمفية التي تصاب غالبا قرب نهاية الوريد الخصوي الذي يصب في الأجوف السفلي في الجانب الأيمن أو قرب الوريد الكلوي الأيسر في الجانب الأيسر. وتعتبر الرئتين المكان الأكثر شيوعا للانتقالات الورمية البعيدة.

## المعالجة

يعد سرطان الخصية من أكثر السرطانات الصلبة المعالجة بنجاح وقد تكون ناتجة جزئيا عن الاستجابة الممتازة للمعالج الكيماوية وذلك بالاعتماد على علم النسج. ولذلك فإن كلا العلاجين الجراحي والشعاعي قد يلعبان دور مهم في العديد من الحالات، ويظهر سرطان الخصية النجاح للمعالجة المتعددة للسرطان.

وإن 90٪ من السرطانات المنوية تكون ذات درجة نسيجية سريرية أولى (حيث لا يوجد دليل على وجود السرطان خارج الخصية) وعلى الرغم من أن استئصال الخصية قد يكون كاف فإن جرعات متوسطة من التشعيع قد تعطى عادة لمعالجة العقد اللمفية خلف البريتوان. ويعد الورم المنوي حساس للغاية للمعالجة الشعاعية، وإن معدل الشفاء لورم من درجة أولى وورم صغير الحجم درجة ثانية قد يصل إلى 99٪ ومن أجل الأورام المتقدمة تدخل المعالجة الكيماوية.

وتعتبر الأورام غير المنوية مقاومة أكثر للإشعاع وتلعب المعالجة الشعاعية دورا أقل في هذه الأورام. ودوما ينصح بتسليخ العقد اللمفية خلف البريتوان وذلك عند المرضى ذوي أورام درجة أولى أو أورام درجة ثانية صغيرة الحجم. وهذا يقدم معلومات تشخيصية مهمة ولكنه مع ذلك يؤدي إلى الشفاء في نسبة كبيرة من المرضى. وتعتبر المعالجة الكيماوية المعتمدة على البلاتين المثلى من أجل المرضى ذوي السرطانات المتقدمة ويتحقق الشفاء في 70٪ أو أكثر من المرضى حتى أوائل الذين يعانون من سرطانات انتقالية كبيرة نسبيا.

### افـــاق مســـتقبلية

تحسين الفهم للأساس العلمي للبيولوجيا الجزيئية لنمو البروستات السليم

تحسين الفهم للفيزيولوجيا العصبية لوظيفة العضلة الدافعة المترافقة مع حصر افراغ المثانة

تنقية الطرق للتدابير الغازية بضعف لـ BPH العرضي.

تحسين نتائج البحث فيما يتعلق بالفوائد الطويلة الأمد للمعالجة الغازية بضعف من أجل BPH كلا المعالجتين الدوائية والجراحية.

تحسين الفهم للخصائص والآليات الناعية للبروستات والاحليل.

تحسين الفهم للتشريح العصبى والفيزيولوجيا العصبية للبروستات والمثانة مع التاكيد على اليات الحس والألم في البروستات والمثانة والنسج المحيطة.

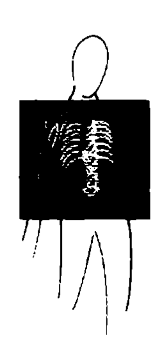
وثائق قياسية افضل للمحاولات العلاجية لمتلازمة الألم الحوضي المزمن الغير التهابى.

معالجات جديدة لمتلازمة الألم الحوضي المزمن الغير التهابي. (مثلاً المعالجة الحرارية والمعالجة النباتية).

القســم

# آفــات العظــام





# الفصل 72

# الفيزيولوجيا الطبيعية للعظام وحركيات المعادن

## يات الكالسيوم:

[illegible] الحفاظ على حركيات طبيعية للكالسيوم أمراً أساسياً للحياة [illegible]ك لثلاثة أسباب على الأقل. أولاً، تقوم تراكيز كالسيوم المصل بتنظيم الاستثارة الغشائية في النسيج العضلي والعصبي. حيث تؤدي الزيادة في كالسيوم المصل إلى عدم استجابة للتحريض في الخلايا العضلية والعصبية، والتي تترجم سريرياً بالسبات والضعف العضلي. بالمقابل، يؤدي تناقص كالسيوم المصل إلى زيادة في الاستثارة العصبية العضلية والتي تترجم سريرياً إلى اختلاجات وتشنجات عضلية عفوية وتقلصات تسمى بالتكزز tetany أو التشنج الرسغي القدمي carpopedal. ثانياً، تحتاج الحياة الدنيوية إلى هيكل داعم، ويعتبر الكالسيوم الشارد البنيوية الرئيسية في الهيكل العظمي. وبشكل خاص، يتألف الطور المعدني للهيكل العظمي من أملاح كلسية تسمى هيدروكسي أباتيت، ويؤدي تناقص المحتوى المعدني في العظم إلى حدوث الكسور العفوية. ثالثاً، يلعب الكالسيوم داخل الخلوي دوراً رئيسياً في إعطاء الإشارات داخل الخلايا، وتكون السيطرة على الكالسيوم داخل الخلوي أساسية لاستمرار الحياة في جميع الخلايا. يستخدم ذلك كميزة دوائية عبر الاستخدام السريري المنتشر للأدوية التي تنظم تراكيز الكالسيوم داخل الخلوية وفعالية أقنية الكالسيوم في علاج مجال واسع من الأمراض. لذلك، سوف يواجه جميع الأطباء اضطرابات حركيات الكالسيوم بشكل منتظم بغض النظر عن نوعية اختصاصاتهم.

يتم الحفاظ على تركيز كلي للكالسيوم في المصل عادة عند قيمة 9.5 ملغ/دل تقريباً. ويرتبط حوالي 4.5 ملغ/دل منها مع بروتينات المصل (خاصة الألبومين)، في حين أن 0.5 ملغ/دل يكون جائلاً في الدوران بشكل معقدات غير منحلة مثل سترات أو فوسفات أو سلفات الكالسيوم. أما الباقي فيجول في الدوران بشكل كالسيوم حر أو غير مرتبط أو مؤين. وهذا القسم الحر المؤين من الكالسيوم في المصل هو الذي يعتبر هاماً سريرياً وإمراضياً. وهذا هو الكالسيوم المتوفر لكي يرشح عبر الكب، وليتفاعل مع الأغشية الخلوية من أجل تنظيم قابلية هذه الأغشية للاستثارة أو ممالاتها الكهربائية، وليدخل ويخرج من الشبكة الشعرية البلورية الهيكلية من الهيدروكسي أباتيت. لذلك، ورغم أن الكالسيوم الكلي في المصل هو الذي يتم قياسه في معظم المخابر السريرية، إلا أن 'هدف اللعبة' هو الحفاظ على مستوى طبيعي للكالسيوم المؤين في المصل. ومن وجهة نظر سريرية، من المهم أيضاً تمييز أنه في بعض الحالات قد يتغير مستوى الكالسيوم الكلي في المصل دون تبدل في الكالسيوم المؤين. على سبيل المثال، إذا كان هنالك انخفاض في ألبومين الدم كنتيجة للتشمع الكبدي أو المتلازمة النفروزية، سوف يكون هنالك تناقص متزامن في مستوى كالسيوم الدم الكلي، لكن تراكيز الكالسيوم المؤين في المصل سوف تبقى طبيعية. لذلك مع الوقت أصبح من الضروري قياس الكالسيوم الحر المؤين مباشرة.

ومع إعطاء أهمية مركزية لحركيات الكالسيوم على الحياة الدنيوية، لا يبدو مثيراً للعجب أن هنالك مجموعة معقدة من العمليات التنظيمية تتدخل في حماية سلامة هذا الجهاز. النتيجة الطبيعية لذلك هي أنه عند التعامل مع مرضى لديهم فرط في كلس الدم أو عوز في كلس الدم أو اضطرابات في التمعدن العظمي، هنالك العديد من نقاط السيطرة على السلامة قد تم خرقها. وسوف تناقش فيما بعد.

من وجهة نظر السيطرة على الحركية، تتداخل شاردة الكالسيوم مع ثلاث مكونات هامة، كما يظهر في 'الصندوق الأسود' لفيزيولوجية الكالسيوم في الشكل 72-1. ومن الضروري التنويه إلى أنه، رغم أن الكالسيوم داخل الخلوي يعتبر هاماً في الإشارات داخل الخلية، إلا أنه يعتبر غير هاماً من الناحية الكمية عند دراسة حركيات الكالسيوم الجهازية الكلية. وينجم ذلك عن أن تراكيز الكالسيوم داخل الخلوي تكون دقيقة جداً (نانو مول) مقارنة مع الكالسيوم خارج الخلوي (ميلي مول). بالتالي، تشتمل المواضع الثلاث الهامة التي تحافظ على تركيز الكالسيوم المصلي الطبيعي على كل من الأمعاء والكلية والهيكل العظمي.

## عوامل تنظيم تركيز كالسيوم المصل

### امتصاص الكالسيوم معوياً

يبلغ الوارد اليومي الطبيعي من الكالسيوم عند إنسان بالغ حوالي 1000 ملغ/يوم. ويتم امتصاص حوالي 300ملغ منه (أي أن الامتصاص أحادي الاتجاه يكون عادة حوالي 30٪)، ويحدث ذلك في العفج والصائم القريب. ومن المثير للاهتمام أن 150 ملغ/يوم تقريباً من الكالسيوم يتم إفرازه من قبل الكبد (في الصفراء)، والمعثكلة (إفرازات معثكلية)، والغدد المعوية. وبالتالي يبلغ معدل الامتصاص الصافي النهائي (أو ما يسمى الامتصاص الجزئي) للكالسيوم حوالي 15 ٪ من الوارد. ولم تتم دراسة الآليات التي تنظم إفراز الكالسيوم بمعدل 150 ملغ/يوم من الأنبوب الهضمي (GI) بشكل كافٍ حتى الآن، بالرغم من الأهمية الواضحة من الناحية الكمية. ويتم تنظيم كفاية امتصاص الكالسيوم عند مستوى الخلية الظهارية للأمعاء الدقيقة (الخلية المعوية)




**الشكل 72-1.** "الصندوق الأسود الفيزيولوجي" للكالسيوم. يعكس الصندوق الداخلي السائل خارج الخلوي ECF. والذي يحتوي على كمية كلية من الكالسيوم تبلغ 100ملغ. يملك هذا الصندوق الأسود ثلاث تداخلات مع السبيل الهضمي والهيكل العظمي والكلية. كما نوقش سابقاً في الفصل. ويبلغ معدل التدفق إلى داخل وخارج الـ ECF بضعة ميلي غرامات يومياً.

عبر الشكل الفعال من الفيتامين د (1-25 ثنائي هيدروكسي الفيتامين د) 1,25(OH)2 D، حيث أن الزيادة في 1,25(OH)2 D تؤدي إلى تعزيز امتصاص الكالسيوم في حين أن النقص في 1,25(OH)2 D يؤدي إلى نقص امتصاص الكالسيوم الغذائي. لذلك، يمكن أن يزداد امتصاص الكالسيوم الغذائي لفترة قصيرة على الأقل عند ازدياد الوارد من الكالسيوم، أو ازدياد تركيز 1,25(OH)2 D في البلاسما، أو بالوسيلتين معاً. وقد تنجم الزيادة المرضية في كالسيوم المصل (فرط كلس الدم hypercalcimia) عن زيادة 1,25(OH)2 D الجائل في الدوران (كما في داء الساركوئيد) أو عبر الوارد المفرط من الكالسيوم (متلازمة الحليب-القلاء). بالمقابل، قد ينجم نقص كلس الدم hypocalcemia عن تناقص في 1,25(OH)2 D (كما في القصور الكلوي المزمن وفرط نشاط جارات الدرق). بالتالي، يمكن تكوين نظرة إجمالية لدور الأنبوب الهضمي حسب التالي: إذا تناول الإنسان 1000 ملغ من الكالسيوم باليوم، وكان الامتصاص النهائي هو 150 ملغ/يوم، عندها يتم إطراح 850ملغ/يوم من الكالسيوم عبر البراز.

## التعامل الكلوي مع الكالسيوم

يبلغ معدل التركيز الطبيعي للكالسيوم المؤين في المصل كما ذكرنا سابقاً حوالي 4.5 ملغ/دل. يبلغ معدل الرشح الكبي الطبيعي حوالي 120 مل/يوم. وبضرب هذين الرقمين، يمكن تحديد كمية الكالسيوم المرتشح كلوياً، والذي يبلغ حوالي 10000ملغ/يوم. ومن وجهة نظر التنظيم الإجمالي لحركيات الكالسيوم. يعتبر هذا الرقم كبيراً جداً، مما يشير إلى اعتبار أن الكلية هي المركز الرئيسي للتنظيم الوقتي (دقيقة بدقيقة) لتركيز كالسيوم المصل. كما يفترض أيضاً أن الاضطرابات في التعامل الكلوي مع الكالسيوم (استخدام المدرات التيازيدية أو قصور جارات الدرق) تؤدي كما هو متوقع إلى شذوذات هامة في حركيات كالسيوم المصل.

من أصل 10000ملغ المرتشح في الكبب يومياً، يعاد امتصاص حوالي 9000 ملغ (90%) في المنطقة الدانية (التي تشمل الأنبوب المعوج القريب والجزء المستقيم والطرف الصاعد السميك من عروة هانلة). يتم امتصاص هذه الـ 90% بالاقتران مع عود امتصاص الصوديوم والكلور. ولا تعتبر موضعاً لتأثير هرمون جارات الدرق PTH. بالمقابل، تكون الـ 10% المتبقية (1000 ملغ) التي تصل إلى الأنبوب البعيد عرضة بشكل يومي للتنظيم عبر عود الامتصاص الكلوي المحرض بالـ PTH. قد يكون هذا التأثير المضاد لبيلة الكالسيوم مؤثراً جداً ويمكن أن يؤدي ارتفاع مستويات PTH إلى إنهاء الإطراح البولي للكالسيوم بشكل أساسي وتعتبر هذه وسيلة فعالة لاحتباس الكالسيوم في حالات نقص الكالسيوم (الحمية فقيرة الكلس، عوز الفيتامين د، سوء الامتصاص المعوي). كما أنها قد تساهم في فرط كلس الدم في بعض الحالات الإمراضية كما في فرط نشاط جارات الدرق البدئي.

يتم إطراح حوالي 150ملغ من الكالسيوم كلوياً في البول النهائي بشكل يومي عند الشخص الطبيعي. إذا قامت الكلية برشح 10000ملغ من الكالسيوم يومياً، وإذا تم إطراح 150ملغ في البول النهائي، عندها يتم عود امتصاص 9850ملغ في المناطق القريبة والبعيدة من النفرون. وبالتالي يعاد امتصاص 98.5 % من الكالسيوم المرتشح من قبل النفرون. وبالمقابل، يكون الإطراح القسمي الطبيعي للكالسيوم حوالي 1.5%. وعند النظر من وجهة نظر العضوية الكاملة، يمكن التنبؤ بأن الشخص الطبيعي يكون عند الرقم صفر من التوازن الكلسي مع احترام العالم الخارجي: الوارد (1000 ملغ/يوم) - النتاج [(850 ملغ في البراز يومياً) + (150 ملغ في البول يومياً) ] = صفر.

## الحيوية الهيكلية وحركيات الكالسيوم

يحتوي القسم الهيكلي على حوالي 1.2كغ من الكالسيوم عند الذكر البالغ و1كغ عند الأنثى البالغة. وكما ذكر سابقاً، تكون الغالبية العظمى منه بشكل ملح فوسفات الكالسيوم المسمى بلورات الهيدروكسي أباتيت. لذلك، حيث أنه من الصحيح أن الكالسيوم يساهم بطريقة هامة في المتانة البنيوية للهيكل كما ذكر سابقاً، كذلك من الصحيح أن الهيكل العظمي يقوم بدور مخزن غزير الكمية يفيد في تقديم أو إزالة الكالسيوم من السائل خارج الخلوي في الأوقات المناسبة.

يتألف الهيكل عند البالغ من نمطين أساسيين من العظام، هما العظم القشري (أو الصفيحي lamellar) والعظم الحويجزي (أو الاسفنجي cancellous) (الشكل 72-2). يسيطر العظم القشري على الجمجمة ومحاور العظام الطويلة، في حين يسيطر العظم الحويجزي على بقية المواضع كما في الكعبرة القاصية وأجسام الفقرات والمدورين في الفخذ. لا يعتبر العظم نسيجاً خامداً، كما يبدو للوهلة الأولى عند زيارة غرفة الديناصورات في متحف التاريخ الطبيعي، بل هو نسيج حيوي يستمر بالتحول. يعاد تشكيل الهيكل عند البالغ بشكل كامل كل 3-10 سنوات. ويمكن تقدير ذلك عند تذكر أن جراحي العظمية يقومون بشكل متكرر ومقصود 'بوضع' الكسر بشكل غير ممتاز، لأنهم يعلمون أن العمليات الطبيعية لإعادة التشكل العظمي سوف تؤدي إلى استعادة الشكل الطبيعي للعظم المقصود مع مرور الوقت.

يمكن تقسيم الخلايا التي تنظم التحول العظمي إلى تلك التي تزيل العظم القديم، والأخرى التي تقدم العظم الجديد (الشكل 72-3، راجع أيضاً الفصل 74). تسمى تلك التي تزيل (أو 'تمتص') العظم القديم بكاسرات العظم osteoclasts. وهي خلايا متعددة النوى كبيرة فعالة استقلابياً تشتق من اندماج الخلايا البالعة الجائلة في الدوران.



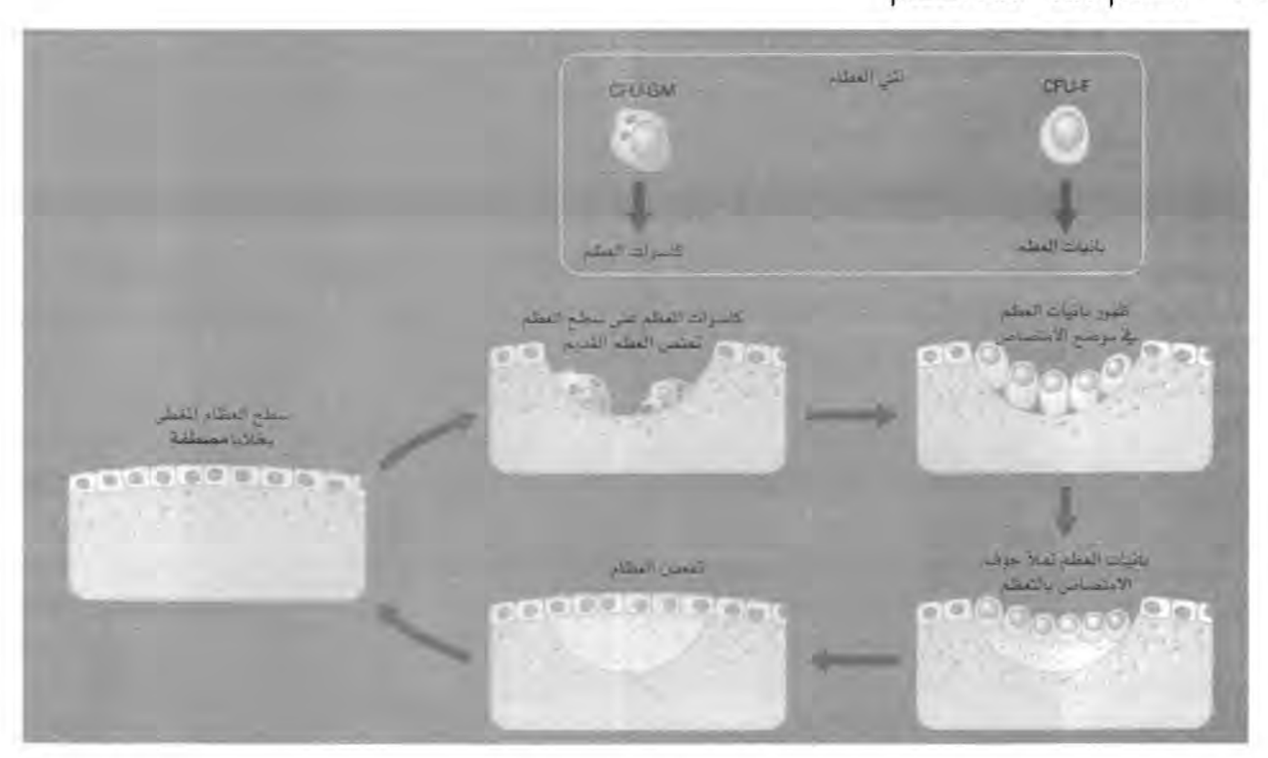
**الشكل 72–2.** بنية عظم الفخذ. يظهر هذا الشكل القسم الداني من عظم الفخذ مفحوصاً باستخدام عينة نسيجية عيانية (الأيسر) وصورة شعاعية لنفس القسم (الأيمن). لاحظ أن هنالك نمطين مختلفين من العظم. الأول يسمى العظم القشري (و يدعى أيضاً العظم الصفيحي) والثاني يسمى العظم الاسفنجي (و يدعى أيضاً العظم الحويجزي). لاحظ أن نسبة العظم الحويجزي والعظم القشري تختلف حسب المنطقة. على سبيل المثال، يحتوي محور عظم الفخذ على عظم قشري بأغلبه، في حين أن النهاية الدانية من عنق الفخذ والمدور الكبير تحوي القليل من العظم القشري وتكون غالبيتها مؤلفة من عظم حويجزي. ويعتبر ذلك هاماً في كون معظم كسور تخلخل العظام تحدث في مواضع سيطرة العظم الحويجزي، بما فيها المدور الكبير وعنق الفخذ والفقرات والجزء القاصي من الكعبرة.

وتتوضع بنفسها على سطح العظم، وتشكل منطقة 'ضمان' فوق السطح العظمي حيث تفرز البروتونات (الحمض) والبروتياز (مثل الكولاجيناز) وأنزيمات هضم البروتوغليكان (مثل الهيالورونيداز). يؤدي الحمض إلى انحلال بلورات الهيدروكسي أباتيت، وتحرير الكالسيوم. وتقوم الأنزيمات بهضم البروتينات العظمية والبروتوغليكانات (الكولاجين، الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين.. الخ)، والتي تشكل القسم غير المعدني، أو 'العظماني' للعظم. تتحرك كاسرات العظم بشكل حر في على كامل سطح الصفائح العظمية الحويجزية وتحفر أقنية ضمن العظم القشري، وتحرر بشكل نوبي المحتويات المهضومة ضمن مناطقها 'المضمونة' إلى داخل نقي العظم bone marrow. وبالتالي تنتج فجوات ارتشافية resorption lacunae (أو ما يسمى فجوات Howship) على سطح العظم الحويجزي. يساهم الكالسيوم المتحرر ضمن مجموع الكالسيوم خارج الخلايا. ويمكن استخدام منتجات التحلل البروتيني المتحررة (مثل دي أوكسي بيريدينولين متصالب الروابط والهيدروكسي بيرولين) سريرياً كمشعرات للارتشاف العظمي.

على الجانب الآخر لمعادلة التحول العظمي يوجد تشكل العظم الجديد. ويتم إجراء ذلك بواسطة بانيات العظم osteoblast، والتي تشتق بدورها من الخلايا الجذعية في نقي العظم أو من الخلايا المبطنة لسطح العظم. تقوم الخلايا البانية للعظم بتركيب وإفراز مكونات القسم غير المعدني من العظم، أو ما يسمى القسم العظماني osteoid. وهي غالباً بروتينات وتتضمن الكولاجين والأوستيوبونتين والأوستيونكتين والأوستيوكالسين وكمية من عوامل النمو مثل عامل النمو المحول transforming بيتا وعامل النمو الشبيه بالأنسولين I، بالإضافة إلى البروتوغليكانات. وتقوم هذه بدور سقالات تبدأ بلورات الهيدروكسي أباتيت المعدنية بتشكيل شبكتها عليها.

بالتالي، وعبر هذه العملية من التحول العظمي، أو إعادة التشكيل العظمي، تستمر كاسرات العظم بإزالة العظم القديم وتستمر بانيات العظم بإنتاج نسيج عظماني جديد يتمعدن مع الوقت، مما يؤدي في النهاية إلى استبدال العظم القديم المزال من قبل كاسرات العظم بعظم جديد. من وجهة النظر السببية، يتم تقديم هذه العملية على أنها تقوم بدور تبديل العظم القديم (والمتأذي أو المصاب بضعف بسبب كسور مجهرية وناقص القوة الميكانيكية) بعظم جديد قوي ميكانيكياً، رغم أن الدلائل على ذلك ما تزال محدودة. وفي الواقع، تتألف المعالجة الأساسية لتخلخل العظام في الوقت الحاضر من ما يسمى مضادات الارتشاف antiresorptives مثل الإستروجينات والأدوية الشبيهة بالأستروجين والبيسفوسفونات، والتي تنقص بشكل درامي من تحول العظم وحتى أنها يمكن أن تحسن ليس فقط الكتلة العظمية بل أيضاً الصفات الميكانيكية للعظم.

من وجهة نظر حركيات الكالسيوم الجهازي، تعتبر هذه العملية هامة جداً. يمكن استخدام كاسرات العظم من أجل الحصول على الكالسيوم




**الشكل 72–3.** المكونات الجزيئية لإعادة التشكيل العظمي. وكما وصف بتفصيل في النص. تعتبر إعادة التشكيل العظمي عملية مستمرة تتضمن تفعيل طلائع كاسرات العظم في سلالة الخلايا البالعة (والتي يرمز لها هنا بالـ CFU-GM) لتصبح كاسرات عظم ذات فعالية ارتشافية قوية، والتي تحفر أقنية ضمن سطح العظم لتشكل فجوات ارتشافية. بعد ذلك تبدأ طلائع بانيات العظم في سلالة الخلية الجذعية المصورة لليف في نقي العظم (و التي يرمز لها هنا بالـ CFU-F) بالظهور وتصبح فعالة في مواضع الارتشاف السابق، وتقوم بإفراز نسيج عظماني جديد، والذي يتعمدن فيما بعد ليملأ الفجوات التي نجمت عن ارتشاف كاسرات العظم.

من الهيكل العظمي في حالة الحاجة إلى الحفاظ على تركيز طبيعي للكالسيوم في المصل. وبشكل معاكس، يمكن استخدام القسم العظماني غير المتمعدن الناجم عن بانيات العظم في أوقات مناسبة كمكان يمكن أن يتوضع فيه الكالسيوم المصلي الزائد. وفي الحالات العادية، يقدر أن كاسرات العظم تقوم بارتشاف العظم بمعدل يقارب إزالة 500 ملغ من الكالسيوم يومياً من الهيكل وتسليمه إلى مواضع السائل خارج الخلوي. وبنفس الوقت، تقوم بانيات العظم بإنتاج القسم العظماني الذي يتمعدن بمعدل يقارب سحب 500 ملغ من الكالسيوم من السائل خارج الخلوي ودخوله إلى الهيكل العظمي في مواضع جديدة. وكما يمكن التنبؤ من الصندوق الأسود في الشكل 72–1، يلاحظ أن الهيكل يكون في موضع الصفر في التوازن الكلسي مع السائل خارج الخلوي، وأن العضوية بمجملها تكون في موضع الصفر في التوازن الكلسي مع العالم الخارجي كما وصف سابقاً.

بوجود هذا التعقيد في جهاز حركيات الكالسيوم، ومع أهمية الحفاظ على سيطرة محكمة على كالسيوم المصل، توجد حاجة واضحة للتنظيم الجهازي وتكامل الجريان عبر الأنبوب الهضمي والقسم الهيكلي والكلية. ويشكل كلاً من هرمون جارات الدرق parathyroid hormone والشكل الفعال من الفيتامين د (1,25(OH)2 D) الهرمونين الأساسيين المنظمين للاستقلاب اللذين يقومان بالتنسيق بين هذه الفعاليات.

## الهرمونات المنظمة

### هرمون جارات الدرق

يشكل الـ PTH هرموناً ببتيدياً يتم إنتاجه من قبل الغدد جارات الدرق الأربع (الشكل 72–4). وتتوضع هذه الغدد خلف الفصين الدرقيين الطبيعيين، اثنان في الأيمن واثنان في الأيسر. وعبر حساس للكالسيوم (هو مستقبل مجموع مع البروتين G للكالسيوم يتوضع على سطح خلايا جارات الدرق) يتم مراقبة تركيز الكالسيوم المؤين بشكل مستمر. ويقوم هذا الجهاز مفرط الحساسية بوظائفه بحيث أنه حتى الانخفاض الأصغري (0.1 ملغ/دل) في الكالسيوم المؤين المصلي يؤدي إلى إفراز الـ PTH، وكذلك تؤدي الزيادات الصغرى في كالسيوم المصل إلى كبت إفراز الـ PTH.

يتم إفراز الـ PTH بشكل هرمون ببتيدي مؤلف من 84 حمضاً أمينياً، ويتم فصمه بسرعة (نصف عمره الحيوي حوالي 3-5 دقائق) عبر خلايا كوبفر الكبدية إلى قسمين ذو نهاية أمينية وذو نهاية كاربوكسيلية. ومن هذه الأصناف، يكون الببتيد الكامل المؤلف من 84 حمض أميني والقسم ذو النهاية الأمينية هما الفعالين حيوياً. ويتم تصفية الشكل ذو النهاية الأمينية لـ PTH أيضاً بسرعة (نصف عمره الحيوي حوالي 3–5دقائق أيضاً)، والذي يتم في هذه الحالة في الكلية




**الشكل 72-4.** بنية وتأثيرات هرمون جارات الدرق. يتم إفراز PTH بشكل بروتين ذو 84 حمض أميني. والذي ينفصم في الكبد إلى شكل ذو نهاية كاربوكسيلية وآخر ذو نهاية أمينية. لقد تم ذكر تأثيرات الشكل السليم ذو النهاية الأمينية لـ PTH هنا. ونوقش بالتفصيل ضمن النص.

عبر الرشح الكبي وكذلك التخريب بأسلوب حل البروتينات بتأثير البروتياز القمية. إن المراقبة المستمرة لتركيز الكالسيوم المصلي من قبل جارات الدرق. والإفراز الفوري لـ PTH استجابة لنقص كلس الدم، والتصفية السريعة لا PTH بعد الإفراز، كل ذلك يسمح للغدد جارات الدرق والا PTH بالقيام بدور المنظم الحيوي الدقيق لحظة بلحظة لكالسيوم المصل. وتؤدي هذه السيطرة التنظيمية المحكمة إلى الحفاظ على كالسيوم المصل ضمن مستوى طبيعي بدقة قل نظيرها.

يملك الا PTH ثلاث أعضاء هدفية، اثنان بشكل مباشر وواحد بشكل غير مباشر. تشكل الكلية العضو المستهدف المباشر الأول، حيث يقوم الا PTH بتثبيط إطراح الكالسيوم كلوياً. وهنالك تأثيرات كلوية أخرى للـ PTH هي تثبيط عود امتصاص الفوسفات والبيكربونات، الأمر الذي يتظاهر ببيلة فوسفاتية مع نقص فوسفات الدم، وحماض أنبوبي كلوي قريب، بالترتيب. تكون هذه التأثيرات الكلوية لـ PTH فورية. كذلك يملك الا PTH تأثيراً مباشراً إضافياً على الأنبوب القريب لتحريض إنتاج الشكل الفعال من الفيتامين د (1,25(OH)2 D)، كما سنرى فيما بعد. يعتبر الهيكل العظمي هو العضو المستهدف المباشر الثاني لـ PTH. حيث يملك هذا الهرمون هنا القدرة على تحرير الكالسيوم فوراً من الهيكل العظمي عبر تفعيل الارتشاف العظمي بكاسرات العظم، وربما أيضاً عبر تحرير الخلايا العظمية للكالسيوم إلى الدم. وعلى المدى الطويل (أيام-أسابيع)، يقوم الا PTH أيضاً بتحريض فعالية بانيات العظم من أجل إنتاج عظم جديد. وبالتالي تقوم بدور سحب الكالسيوم من الدوران. لقد تم مناقشة التأثيرات الهيكلية لـ PTH بالمزيد من التفصيل لاحقاً. إن القدرة على تحريض كاسرات العظم بشكل فعال دون تفعيل عملية التشكيل العظمي تعتبر أمراً هاماً في التأمين السريع للكالسيوم إلى السائل خارج الخلايا. في النهاية، يملك الا PTH تأثيراً غير مباشر بسبب زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وذلك عبر قدرته على زيادة تركيب 1,25(OH)2 D كلوياً. وقد تم وصف هذا التأثير أيضاً بالمزيد من التفصيل فيما بعد. ومن وجهة نظر منسجمة، يتم إفراز الا PTH استجابة لنقص كلس الدم، وتشترك تأثيرات الا PTH في إعادة كالسيوم المصل المنخفض إلى مستواه الطبيعي عبر منع فقدان الكالسيوم كلوياً وإضافة الكالسيوم من الهيكل العظمي إلى السائل خارج الخلايا وتحريض غير مباشر (عبر 1,25(OH)2 D) لزيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء.

## استقلاب الفيتامين د

يشكل الفيتامين د في الواقع شكلين مختلفين هما الكولي كالسيفرول (الفيتامين د2) والإرغوكالسيفرول (الفيتامين د3) (الشكل 72-5). ويمكن تمييزهم عبر قدرتهم على منع الخرع rickets لدى الإنسان ولدى حيوانات التجربة. وفي الواقع، كلاهما يشكل طلائع غير فعالة، يشتق أحدها (د2) بشكل أساسي من تعرض الجلد لأشعة الشمس، أو يشتق الاثنان (د2 ود3) من المستحضرات التجارية المعيضة وعديدة الفيتامين. تنقلب هذه الطلائع بشكل منفعل بتأثير أنزيم هيدروكسيلاز فيتامين د-25 في الكبد إلى المشتق الخاص 25-هيدروكسي فيتامين د (25-OH D). وهذه المشتقات أيضاً غير فعالة، لكنها ذات أهمية سريرية ذات نمطين. الأول، تؤدي آفة كبدية شديدة مثل التشمع الكبدي إلى منع هذه الخطوات الأساسية، وتؤدي إلى متلازمة عوز الفيتامين د والتي تدعى مجتمعة الحثل العظمي الكبدي hepatic osteodystrophy. الثاني، يعتبر 25-OH D قياساً معيارياً لحالة الفيتامين د (التكرار مقابل العوز) لدى مريض نقص كلس الدم، والرخودة osteomalacia أو الخرع، وتخلخل العظام أو سوء الامتصاص المعوي، وما يشبهها.

ينقلب الا 25-OH D فيما بعد (أو يتفعل) في الأنبوب الكلوي القريب بتأثير أنزيم 25-هيدروكسي فيتامين د 1-ألفا- هيدروكسيلاز إلى الشكل الفعال للفيتامين 1,25 (OH)2 D. ويسمى أيضاً الكالسيتريول، مقارنة مع 25-OH D الذي يدعى من قبل البعض باسم الكالسيديول. وحيث أن 1,25 (OH)2 D هو الشكل الفعال للفيتامين د، يجب أن يتم تنظيم إنتاجه، ويتم ذلك بشكل أساسي عبر الا PTH، حيث يؤدي زيادة PTH إلى تحريض إنتاج الا 1,25 (OH)2 D، في حين أن نقص الا PTH ينقص إنتاج الا 1,25 (OH)2 D. وكما لوحظ سابقاً، إن الدور الأساسي لا 1,25 (OH)2 D هو تنظيم امتصاص الكالسيوم




**الشكل 72-5.** طرق استقلاب الفيتامين د. يتواجد الفيتامين د بشكلين، د2 ود3. الذي يمر عبر خطوتين في الكبد والكلية لينتج الشكل الفعال من الفيتامين د (1,25 (OH)2 D). راجع النص لمزيد من التفاصيل.

معوياً. لذلك، يقوم الـ PTH بشكل غير مباشر (عبر الـ 1,25 (OH)2 D) بتنظيم امتصاص الكالسيوم من الغذاء عبر الأمعاء. ويعتبر ذلك هاماً سريرياً، لأن نقص كلس الدم في قصور جارات الدرق يعتبر نتيجة لعدم كفاية امتصاص الكالسيوم معوياً. وبالمقابل، يترافق فرط نشاط جارات الدرق مع فرط كلس البول والتحصي الكلوي، وكلاً منها يعتبر نتيجة مباشرة لزيادة الـ 1,25 (OH)2 D الجائل في الدوران. في النهاية يجب أن يكون واضحاً مما سبق أن الـ 1,25 (OH)2 D يمكن استخدامه كمشعر لكل من وظيفة جارات الدرق وامتصاص الكالسيوم معوياً.

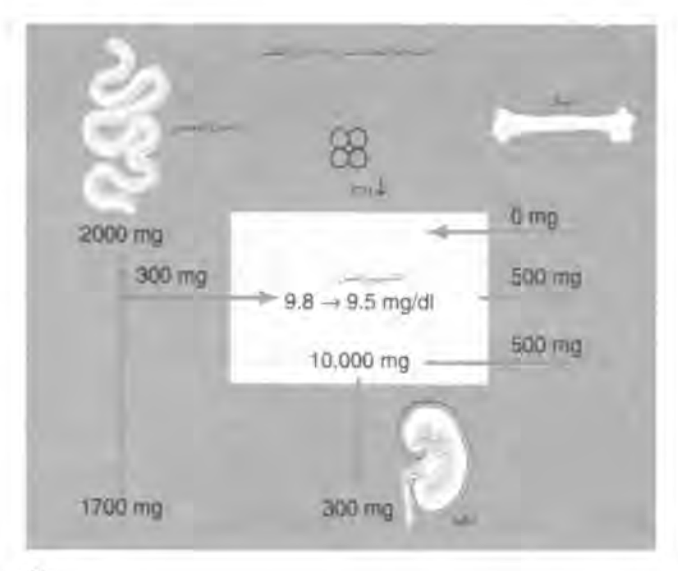
### الكالسيتونين

يتم إنتاج الكالسيتونين من قبل الخلايا C أو الخلايا جانب الجريبية في الغدة الدرقية وذلك استجابة لفرط كلس الدم. وقد نظر إليه مرة على أنه هرمون أساسي منظم للكالسيوم. وبالرغم من أنه من الواضح أن الجرعات الدوائية للكالسيتونين يمكن أن تنقص مستوى كالسيوم المصل، وحيث أن الجميع متفق على أنه يفرز استجابة لفرط كلس الدم، لكن يوجد القليل من الدلائل على أنه يلعب دوراً هاماً في الحركيات لدى الإنسان. بل في الواقع هنالك دليل يفرض نفسه على أن هذا الهرمون غير هام في الفيزيولوجية البشرية. في البدء، تؤدي الأورام الخبيثة في الخلايا جانب الجريبية (السرطانة اللبية في الدرق) بشكل روتيني إلى فرط إنتاج الكالسيتونين وتؤدي إلى ارتفاع واضح وطويل الأمد (سنين أو عقود) في تراكيز الكالسيتونين الجائل في الدوران. ولا يظهر ذلك أي تأثير على كالسيوم المصل، ولا حتى أي تأثير هيكلي ظاهر. بالمقابل، يؤدي استئصال الدرق (سواءاً جراحياً أو باستخدام التثبيط باليود المشع) إلى زوال الكالسيتونين، لكن ذلك أيضاً لا يبدي أي تأثير جانبي واضح على كالسيوم المصل والثباتية الهيكلية. لذلك، على الأقل لدى الإنسان، يعتبر الكالسيتونين هرمون يبحث عن وظيفة.

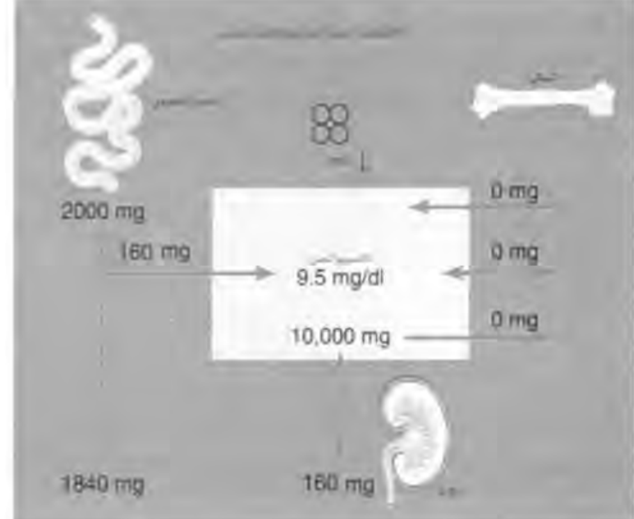
## التكامل في حركيات الكالسيوم

إن جهاز التنظيم السابق هو كل ما نحتاج إليه من أجل السيطرة على حركيات الكالسيوم إذا كان الإنسان يتلقى تسريباً هضمياً مستمراً من الكالسيوم. بالطبع، يظهر جميع الأشخاص الطبيعيين فترات من زيادة الوارد الكلسي (حميات تحوي الجبن، الحليب، الأيس كريم، اللبنة). بالإضافة إلى فترات من نقص الوارد الكلسي (حميات دون هذه المكونات المذكورة). وحتى خلال اليوم، يتناول الناس الطبيعيين الطعام في أوقات ويصومون في أوقات أخرى بين الوجبات. وإذا أخذنا بعين الاعتبار أهمية الحفاظ على تركيز الكالسيوم المصلي ضمن مجال ضيق جداً، يجب أن تتعاون جميع هذه العمليات المنظمة خلال فترات زيادة الوارد الكلسي ونقصانه.

إن تناول مقداراً من الكالسيوم أكثر من الحمل الطبيعي(الشكل 72-6 A) يؤدي إلى ارتفاع بسيط في كالسيوم المصل يتلوه تثبيط فوري لـ PTH. ويؤدي ذلك إلى "فتح" مباشر لبوابات جريان الكالسيوم الأنبوبية الكلوية القاصية. كما أنه يؤدي إلى تناقص فوري في الفعالية الهادمة للعظم. ويؤدي هذا التأثير الأخير إلى منع الارتشاف العظمي المستمر، لكنه يسمح باستمرار دخول الكالسيوم من ECF إلى "الهيكل" العظماني غير المتمعدن. ويؤدي هذين التأثيرين إلى تناقص سريع وقصير الأمد في كالسيوم المصل إلى المستوى الطبيعي. إذا استمرت الحمية عالية الكالسيوم لفترة طويلة، تكون آليات التلاؤم هذه غير كافية، حيث يؤدي استمرار فقدان الكالسيوم الكلوي إلى فرط كلس البول (مع تحصي كلوي nephrolithiasis وتكلس كلوي nephrocalsinosis) كما يؤدي إلى فرط تمعدن عظمي (تصخر عظمي osteopetrosis). لذلك، تبرز الحاجة إلى اثنين من الاستجابات الإضافية (الشكل 72-6 B) من أجل منع هذه التأثيرات الجانبية طويلة الأمد الفعالة للحمية عالية الكالسيوم. الاستجابة الأولى تتجلى بكون الكبح تحت الحاد أو المزمن لهرمون PTH يؤدي إلى تناقص في 1,25 (OH)2 D الجائل في




A




B

**الشكل 72-6.** الاستجابة إلى زيادة الوارد من الكالسيوم. A= الاستجابة المزمنة. B = الاستجابة الحادة. تبدو التفاصيل واضحة في النص.

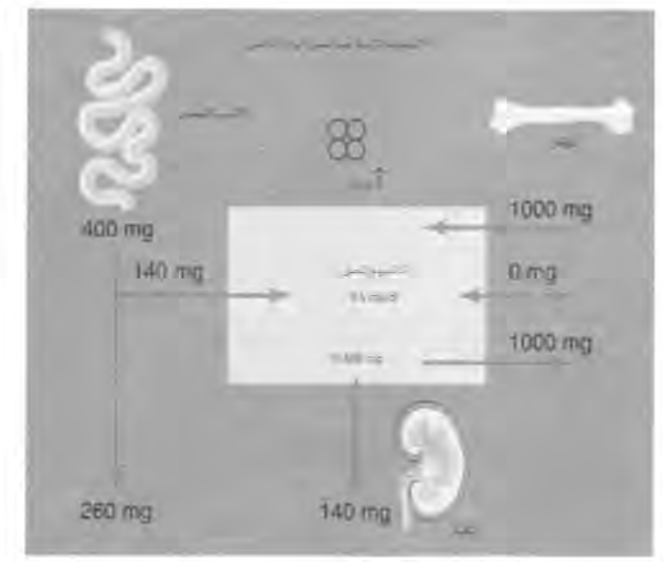
الدوران. وهذا بدوره يؤدي إلى تناقص في فعالية امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وتناقص في دخول الكالسيوم إلى ECF، وبالتالي يؤدي إلى تناقص في إطراح الكالسيوم بولياً. وتتجلى الاستجابة الثانية بأن التناقص المزمن في PTH يؤدي إلى هبوط مزمن في الفعالية البانية للعظم، وبالتالي لا يتم تشكيل أي قسم عظماني وتفقد القدرة على توضع الكالسيوم ضمن الشبكة الهيكلية.

بالمقابل، خلال الفترات الوجيزة من عوز الكالسيوم في الغذاء (الشكل 72-7 A)، كما يحدث بين الوجبات على سبيل المثال، ينخفض كالسيوم المصل بشكل يكاد لا يذكر تقريباً، ويرتفع PTH، ويؤدي ذلك فوراً إلى منع استمرار فقدان الكالسيوم بولياً. وبنفس الوقت، يحدث تفعيل حاد لكاسرات العظم، ويؤدي ذلك إلى تسليم الكالسيوم إلى الـ ECF، وبالتالي تتجلى الاستجابة الحادة لنقص الوارد الكلسي بالحد من فقدانه كلوياً بشكل مناسب وتطوير مصدر جديد للكالسيوم الداخل إلى ECF. لكن هذه الاستجابة تكون غير كافية في الحالات ذات المدة الأطول، ويمكن أن تؤدي إلى إزالة تمعدن هيكلي. لذلك تبرز الحاجة إلى حل أطول مدة. وهذا التلاؤم يتضمن ثانية شقين (الشكل 72-7 B). الأول، يؤدي فيه نقص الوارد الكلسي المزمن (كما يحدث مثلاً لدى شخص مصاب بعدم تحمل اللاكتوز) إلى ازدياد مزمن في PTH، وهذا بدوره يؤدي (خلال فترة أيام-أسابيع) إلى ازدياد في الـ 1,25 (OH)2 D. ويؤدي ذلك إلى زيادة في فعالية امتصاص الكالسيوم من الأمعاء (زيادة في الامتصاص القسمي للكالسيوم)، من أجل التعويض عن تناقص الوارد الغذائي منه. أما الثاني فيتجلى بأن الارتفاع المزمن في PTH سوف يؤدي إلى زيادة في فعالية بانيات العظم وتركيب القسم العظماني مع زيادة ناتجة في توضع الكالسيوم الهيكلي. وبالتالي، في هذا التلاؤم الجديد ذو الحالة الثابتة للحمية ناقصة الكالسيوم، سوف يرتفع PTH وسوف يكون هنالك زيادة مجتمعة في كل من الفعالية الهادمة للعظم والفعالية البانية للعظم (زيادة في التحول العظمي)، لكن فقدان الكالسيوم الهيكلي الصافي يكون مهملاً أو حتى طبيعياً.

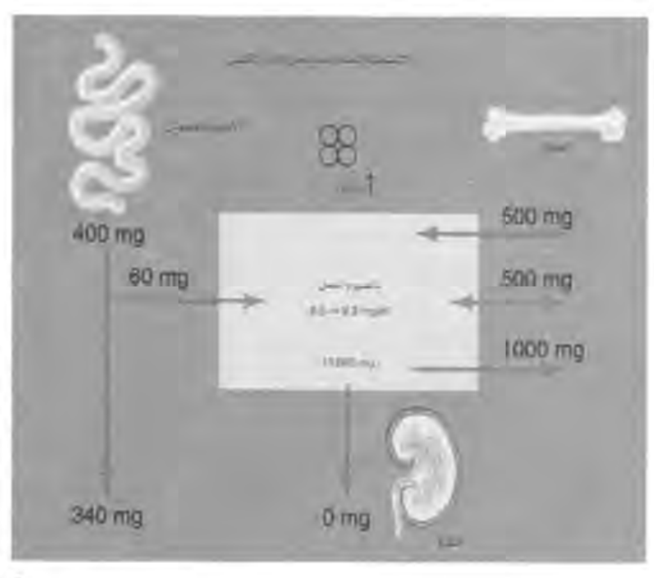
في الخلاصة، ومن وجهة نظر تطورية، مع تحول الحياة من البيئة البحرية الغنية بالكالسيوم إلى البيئة البرية التي تكون فيها كفاية الكالسيوم متبدلة ولا يمكن التنبؤ بها، تتوافر آلية تنظيم معقدة لكنها رائعة تسمح بالبقيا دون الضرورة لإجراء تصرفات مقصودة بغرض التلاؤم نحو توافر الكالسيوم. وقد كانت هذه الآلية أساسية من وجهة نظر تطورية وذلك بسبب أن الكالسيوم ضروري لكل أنماط الحياة الثديية وفي الواقع كل أنماط الحياة سوية النوى. وكما ورد في الفصل 73، تكون الآفات التي تسبب فرط كلس الدم أو نقص كلس الدم دائماً ناجمة عن تداخل على كل. من ECF ضمن الأمعاء أو الكلية أو الهيكل، وفي كثير من الحالات، يحدث عدد من هذه التداخلات. ومع أخذ عنف هذه العمليات التكيفية الاستقرارية بعين الاعتبار، نادراً ما تكون الآفات التي تسبب نقص أو فرط كلس الدم خفية، ولا يحتاج الإنسان إلا إلى استذكار هذه التداخلات الاستقرارية بشكل منظم بغية كشف العملية الإمراضية بدقة وإحكام، وعلاج الآفة المستبطنة بشكل فعال.

## حركيات الفوسفات

عادة ما يتم استخدام تعبير الفوسفور والفوسفات دون تمييز بينهما. ولكي يكون التعبير محدد، يشكل الفوسفور عنصر غير عضوي، يشار إليه برمز P في الاستخدامات الكيماوية وPi في الاستخدامات الفيزيولوجية. بالطبع، يكون الجزيء الحيوي المناسب مشحون سلبياً، وهو شاردة الفوسفات ثلاثية التكافؤ PO4. يشكل الفوسفور القياس المخبري السريري الأكثر شيوعاً بدلاً من شاردة الفوسفات المناسبة حيوياً. ولجعل الأمور أكثر تعقيداً، يشكل الفوسفات دارئة فيزيولوجية هامة، وفي الـ pH المحايد في الدم، تكون الفوسفات منقسمة بين HPO4 (ثنائي التكافؤ) وH2PO4 (أحادي التكافؤ). ويتظاهر التأثير العملي لهذا الانقسام الثنائي بأنه عندما يتلقى الأطباء قياسات الفوسفور بوحدة ملغ/دل، تكون المستحضرات الدوائية حاوية على الفوسفور




B




A

**الشكل 72-7.** الاستجابة إلى تناقص الوارد الكلسي. A= الاستجابة الحادة. B= الاستجابة المزمنة. التفاصيل مذكورة في النص.

بوحدة ميلي مول. إن العديد من الأطباء يكونون غير قادرين على تحويل ملغ إلى ممول، وبالتالي تحدث العديد من حالات أخطاء الجرعات. ومن الأمثلة نذكر تعويض البوتاسيوم باستخدام فوسفات البوتاسيوم، والتي يتم فيها إعطاء مقادير قياسية نسبياً من شاردة البوتاسيوم (40 ميلي مكافئ) وريدياً مشتركة مع كميات مهددة للحياة من الفوسفات (30 ممول، أو 900 ملغ). وتظهر في الجدول 72-1 خلاصة لتحويل ملغ إلى ممول في المستحضرات الشائعة الحاوية على البوتاسيوم.

تقوم الفوسفات بتنظيم أو المساهمة في تنظيم عدد كبير من العمليات الحيوية. وتكون هذه التأثيرات للفوسفات أساسية للحياة بحد ذاتها، وتتراوح بين (1) تشكيل مكون أساسي للشريط الحلزوني المضاعف لـ DNA، (2) نقل الأكسجين من الخضاب إلى الخلية والعكس بالعكس باستخدام 2-3-ثنائي فوسفوغليسيرات 2,3-DPG، (3) تكوين الإشارات داخل الخلوية عبر أنزيمات الكيناز التي تربط زمر الفوسفات إلى جزيئات أخرى، (4) تشكيل أجهزة رسائل داخل خلوية حيوية مثل AMP الحلقي وفوسفات الإينوزيتول، (5) الحفاظ على حالة إعادة العمل داخل الخلوي الأساسي عبر جهاز NADP-NADPH، (6) القيام بدور بوابة لطرق استقلاب الغلوكوز عبر غلوكوز 6- فوسفات. وتشكل هذه التأثيرات فقط جزءاً ضئيلاً من الأمثلة، ومن خلال إظهارها للدور المركزي الهام الذي يلعبه وجود مصادر كافية للفوسفور في الحياة، يمكن أيضاً أن تؤكد مفهوم أن الفوسفور يعتبر أساساً شاردة داخل خلوية. وإن التراكيز خارج الخلوية تكون أقل أهمية بسبب أن الـ ECF يقوم بشكل أساسي بدور ناقل يجب أن يمر الفوسفور عبره ليصل إلى داخل الخلية. وبالإضافة إلى هذه الأدوار داخل الخلوية الحيوية، تمتلك الفوسفات أيضاً دوراً حيوياً خارج خلوي أيضاً، فهي الشاردة السلبية التي تجتمع مع الكالسيوم في شبكة بلورات هيدروكسي أباتيت التي تؤمن تكاملاً بنيوياً للهيكل العظمي (راجع سابقاً). لذلك، مثل الكالسيوم، تعتبر الفوسفات أساسية لقوة الهيكل العظمي، وتؤدي الاضطرابات في حركيات الفوسفور (كما في داء الخرع بنقص فوسفات الدم) إلى حدوث كسور هيكلية مرضية. وبشكل متوازي مع الكالسيوم، يشكل الهيكل العظمي موضع خزن رئيسي للفوسفات يمكن (ويتم) اللجوء إليه في حالات عوز الفوسفات الشديد.

هنالك أمرين أساسيين ملازمين لهذه الأدوار داخل الخلوية الهامة والواسعة التي يقوم بها الفوسفات وهي (1) قد يحدث عوز فوسفات داخل خلوي هام سريرياً دون وجود نقص واضح في فوسفات الدم (مثالياً قد يفضل أحدهم قياس تراكيز الفوسفور داخل الخلايا، لكن ذلك غير ممكن سريرياً)، (2) كثيراً ما لا يتم تشخيص حالات شديدة مهددة للحياة من عوز الفوسفات بسبب أن تظاهراتها تكون غير نوعية بشكل كلي. رغم شيوعها في حالات مرضى العناية المشددة (تناقص مستويات الوعي، هبوط الضغط، الاعتماد على جهاز التنفس الاصطناعي، الضعف). ويتعلم الأطباء المهرة تمييز الضعف العام كعلامة هامة في عوز الفوسفات. ويمكن أن يؤدي تعويض الفوسفات في هذه الحالات إلى إنقاص النتائج الدراماتيكية.

الجدول 72-1. أمثلة على المستحضرات الفوسفورية العلاجية

| المستحضر | التركيب (1) (/مل) | pH | ميلي اوسمول/ كغ ماء | الفوسفات (ممول/مل) | الفوسفور (ملغ/مل) | الصوديوم (ميلي مكافئ/مل) | البوتاسيوم (ميلي مكافئ/مل) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **فموي** | | | | | | | |
| حليب البقر الكامل | - | – | 288 | 0.029 | 0.9 | 0.025 | 0.035 |
| (2)Neutra-Phos | $NaH_2PO_4$ /$Na_2HPO_4$ $K_2HPO_4$/$KH_2PO_4$ | 7.3 | | 0.107 | 3.33 | 0.095 | 0.096 |
| (2)Phospho-soda | 180ملغ $Na_2HPO_4.7H_2O$ + 480 ملغ$NaH_2PO_4.H_2O$ | 4.8 | 8240 | 4.150 | 128.65 | 4.822 | 0 |
| فوسفات Na الحامضة | 136ملغ $Na_2HPO_4.7H_2O$ + 58.8 ملغ$H_3PO_4$ (85% NF) | 4.9 | 1740 | 1.018 | 35.54 | 1.015 | 0 |
| فوسفات Na المعتدلة | 145ملغ $Na_2HPO_4.7H_2O$ + 18.2 ملغ$NaH_2PO_4.H_2O$ | 7 | 1390 | 0.673 | 20.86 | 1.214 | 0 |
| **وريدي** | | | | | | | |
| فوسفات Na المعتدلة | 10.07ملغ $Na_2HPO_4.7H_2O$ + 2.66 ملغ$NaH_2PO_4.H_2O$ | 7.35 | 202 | 0.09 | 2.8 | 0.161 | 0 |
| فوسفات Na, K المعتدلة | 11.5ملغ $Na_2HPO_4.7H_2O$ + 2.58 ملغ$KH_2PO_4$ | 7.4 | 223 | 0.1 | 3.1 | 0.162 | 0.019 |
| فوسفات Na(2) | 142ملغ $Na_2HPO_4.7H_2O$ + 276 ملغ$NaH_2PO_4.H_2O$ | 5.7 | 5580 | 3 | 93 | 4 | 0 |
| فوسفات K(2) | 236ملغ $K_2HPO_4$، + 224 ملغ$KH_2PO_4$ | 6.6 | 5840 | 3.003 | 93.11 | 0 | 4.36 |

(1) تعتبر حالات التمييه هامة، مثلاً 268 ملغ من $Na_2HPO_4.7H_2O$ (الوزن الجزيئي 268) يساوي 1 ممول، في حين أن 268 ملغ من $Na_2HPO_4$ (الوزن الجزيئي 142) يساوي 1.89 ممول

(2) مستحضرات تجارية: Neutra-Phos من إنتاج شركة Willen Drug (Neutra-Phos K تحوي من البوتاسيوم الضعف ولا تحوي الصوديوم)، Phospho-soda من إنتاج شركة C.B.Fleet فيرجينيا، (الحقنة تكون ذات قوة تساوي ثلث Phospho-soda و يمكن استخدامها فموياً). فوسفات Na من إنتاج مختبرات أبوت في شيكاغو، فوسفات K من إنتاج شركة Invenex في نيويورك أو مختبرات أبوت. وحيث أن Neutra-Phos لا تنحل بسهولة وتركيبها النوعي غير معروف، فإن المعلومات الموجودة تم التزويد بها من قبل الشركة الصانعة

**الشكل 72–8.** الصندوق الأسود الفيزيولوجي للفوسفات. راجع الشكل 72–1 لمعرفة المصطلحات وراجع النص للمزيد من التفاصيل.

بالمقارنة مع تنظيم تركيز كالسيوم المصل الذي يكون محكماً جداً، يكون تنظيم تراكيز فوسفات المصل متساهلاً نسبياً. ويتم الحفاظ على فوسفور المصل ضمن مجال واسع بين 3 4.5 ملغ/دل. وهنالك سببين على الأقل لذلك. الأول، كما ذكرنا سابقاً، بالمقارنة مع تراكيز كالسيوم المصل التي يكون الحفاظ عليها بشكل محكم أمراً هاماً جداً للبقيا، لا تكون تراكيز الفوسفات خارج الخلوية هامة بشكل حيوي. وهنا يكون موقع التساهل في الجهاز. السبب الثاني، وحيث أن الفوسفات تتواجد بغزارة ضمن الخلايا النباتية والحيوانية، تكون الفوسفات غزيرة في أية حمية غذائية تقريباً، وبالتالي لا يكون هنالك حاجة لتطوير آلية تنظيم جهازي للفوسفات.

يمكن تطوير "صندوق أسود" لاستقلاب الفوسفات أيضاً (الشكل 72-8). ويعكس هذا الصندوق الأسود ECF، و(كما في الكالسيوم) يتداخل مع السبيل الهضمي والكلية والهيكل العظمي. بالإضافة إلى ذلك، وبسبب أن الغالبية العظمى من الفوسفات تكون محتواة ضمن الهيكل. لذلك يظهر الصندوق الأسود الفوسفاتي تداخلاً هاماً كمياً مع المنطقة داخل الخلايا.

## امتصاص الفوسفات المعوي

تحتوي وجبة معتادة على حوالي 1200–1600 ملغ من الفوسفور. ويتم امتصاص حوالي ثلثي هذا المقدار(800–1200 ملغ) يومياً. يحدث الامتصاص في العفج والصائم. وحيث أن مركبات الفيتامين د يمكن أن تزيد من امتصاص الفوسفور معوياً إلا أن هذا التأثير يكون معتدلاً، وقد يظن البعض أن امتصاص الفوسفات في الأمعاء يحدث مع مقدار امتصاص قسمي ثابت يقارب 67٪. وفي عالم غزير بالفوسفات، يكون ذلك أكثر من كافٍ. بالمقابل، في حالات عوز الفوسفات الغذائي [كما يحدث في الكحولية المزمنة (لا تحتوي المشروبات الكحولية عادة على الفوسفور)، وحدات العناية المشددة (دون تغذية كافية فموية أو وريدية)، سوء الامتصاص المعوي، استخدام مضادات الحموضة الرابطة للفوسفور]تشكل هذه الحالات تحدياً مرضياً هاماً لا يوجد له علاج طبيعي.

## تدفقات الفوسفات من الهيكل

كما هو الوضع مع الكالسيوم، تؤدي عملية ارتشاف العظم بكاسرات العظم وتشكل عظم جديد ببانيات العظم (الشكل 72–1 و72–3) إلى خروج الفوسفات ودخوله، بالترتيب، من الهيكل العظمي. وحيث أن الهيكل يمكن بهذه الطريقة استخدامه كمصدر للفوسفور، يمكن اعتبار الفوسفور بشكل عام مسافراً منفعلاً يسير مع الكالسيوم ضمن عملية تنظيم الكالسيوم المذكورة سابقاً في قسم الكالسيوم. وأيضاً في حالات إمراضية، قد يكون التدفق الكلسي من الهيكل أمراً هاماً. ولا يؤدي تدمير الهيكل في حالات الورم النقوي العديد أو متلازمات التحرير الشديد فقط إلى فرط كلس الدم، بل أيضاً تؤدي إلى فرط فوسفات الدم، والتي تؤدي (بالمشاركة مع فرط كلس الدم) إلى تكلس كلوي وقصور كلوي. بالمقابل، يؤدي كلاً من الانتقالات الحالة للعظم في سرطان البروستات وسرطان الثدي ومتلازمة العظم الجائع التالية لاستئصال الغدد جارات الدرق، كل ذلك يؤدي إلى عوز هام سريرياً في مستوى فوسفات الدم.

## تدفق الفوسفات داخل الخلوي – خارج الخلوي

كما ذكر سابقاً، تتردد الفوسفات من القسم خارج الخلوي إلى داخل الخلوي. وبشكل عام، يفضل تصور أن تنظيم هذه التدفقات يحدث على المستوى الخلوي بآلية خلوية غير مفهومة بشكل كامل حتى الآن. ومن وجهة نظر سريرية، تصبح هذه الأمور هامة ضمن ظروف معينة. على سبيل المثال، خلال سير الحماض الاستقلابي، تقوم الفوسفات بمغادرة القسم داخل الخلوي وقد تؤدي إلى فرط فوسفات الدم، في حين أنه في حالات القلاء، تنخفض تراكيز الفوسفات في المصل ويحدث عوز للفوسفات في الدم حيث يدخل الفوسفات إلى القسم داخل الخلوي. هنالك حالات سريرية أخرى يلعب فيها الفوسفات داخل الخلوي دوراً سريرياً هاماً وتشمل أذية الانسحاق (انحلال العضلات المخططة) ومتلازمة الانحلال الورمي، ويتم في الحالتين تقديم مقادير كبيرة داخل خلوية إلى السائل خارج الخلايا وتؤدي إلى عوز كلس الدم والاختلاجات والتكلس الكلوي والقصور الكلوي. وفي النهاية يؤدي تسريب الغلوكوز إلى انحراف الفوسفات إلى داخل الخلايا بشكل غلوكوز – 6 – فوسفات، وقد يؤدي التسريب الوريدي مفرط الحماسة أو التعويض الفموي للحريرات لدى مريض مصاب بنقص تغذية إلى حدوث فرط فوسفات دم شديد والموت الفجائي.

## التعامل الكلوي مع الفوسفات

يعتبر التعامل الكلوي مع الفوسفور الآلية الأهم في الحفاظ على تركيز طبيعي للفوسفور في المصل. وكما هو الأمر مع الكالسيوم، يرشح الفوسفور من الكبة الكلوية. ويحدث عود الامتصاص الأنبوبي للفوسفور المرتشح (TRP) بمعدل يقارب 90٪ (أي يكون TRP عادة حوالي90٪)، ويتم إطراح المتبقي 10٪. ويشير هذا الـ 10٪ إلى إطراح

الفوسفور (FEPi). ويمكن حساب هذه الـ FEPi في عينة بول كما يلي:

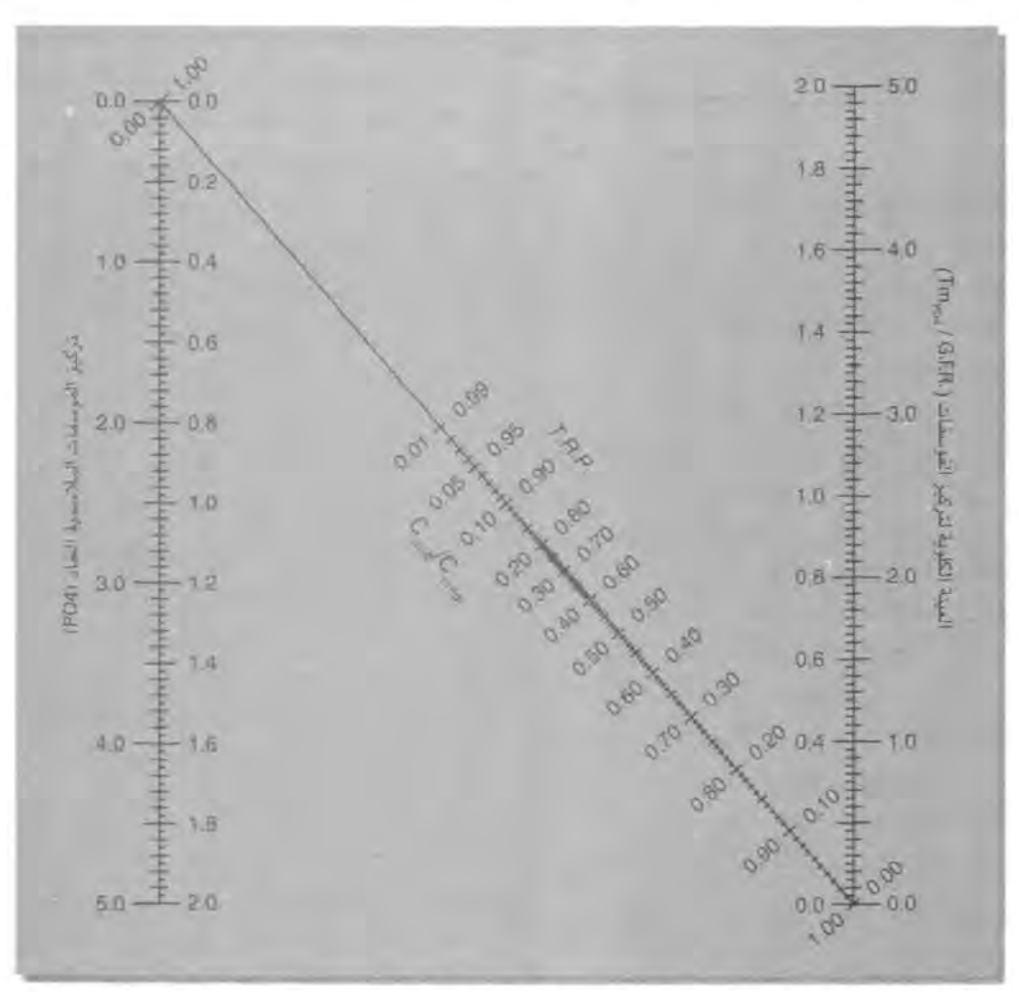
FEPi = [ Pi في البول (ملغ/دل) / كرياتينين البول (ملغ/دل)]
× [ كرياتينين المصل (ملغ/دل)/
فوسفور المصل (ملغ/دل) ]

ويمكن حساب TRPبسهولة، حيث TRP = 1 - FEPi .

يمكن تصور التعامل الكلوي مع الفوسفور بالشكل الأفضل على أنه عملية يتم تنظيمها بالحد الأنبوبي الأقصى Tm. على سبيل المثال، هنالك Tm بولي للغلوكوز، يبلغ تقريباً 180 ملغ/دل. وعندما يرتفع غلوكوز المصل أعلى من 180 ملغ/دل، تحدث بيلة الغلوكوز. بالطبع، لا يصل الغلوكوز المصلي عادة إلى أعلى من 180 ملغ/دل، لذلك لا يظهر الغلوكوز في البول. وكذلك هو الأمر مع Tm الفوسفور، مع استثناء واحد. يكون الـ TmP عادة مماثلاً لتركيز الفوسفور المصلي في الدم، ويبلغ تقريباً3.3 ملغ/دل. وإذا ارتفع تركيز الفوسفات المصلي إلى أعلى من هذا الرقم، تحدث بيلة الفوسفات، وينخفض فوسفور المصل إلى 3.3 ملغ/دل. أما إذا انخفض تركيز فوسفور المصل إلى مقدار أقل من 3.3ملغ/دل، عندها يتم عود امتصاص الفوسفور بشكل كامل، وينخفض إطراح الفوسفات إلى الصفر. وبالتالي يمكن اعتبار TmP بأنه 'سد' في 'مخزن الفوسفات' تؤدي الزيادة المفرطة إلى 'انسكاب' الفوسفات من خلاله، ويقوم مستواه بالسيطرة على 'مستوى' أو تركيز فوسفور المصل.

يتجلى الاستثناء الوحيد لهذا الأمر بأن Tm الفوسفور (بعكس Tm الغلوكوز الذي يكون ثابتاً على الرقم 180 ملغ/دل) لا يكون ثابتاً، بل يمكن نقله للأعلى والأسفل، حسب الحاجات الاستقلابية والحالات الاستقلابية السائدة، كما سوف نشاهد في القسم التالي.

يمكن حساب TRP أو FEPi بسهولة كما وصف سابقاً، ومن ثم يشتق TmP من مخطط Bijvoet الظاهر في الشكل 72-9. ويعتبر ذلك هاماً جداً في الممارسة السريرية لأنه يشكل نقطة البدء المركزية في تحديد فيما إذا كان عوز فوسفات الدم هو في الأصل ذو منشأ كلوي أو غير كلوي.




**الشكل 72-9.** مخطط TmP/GFR. هذا المخطط يسمح بتحويل الإطراح القسمي للفوسفور (أو عكسه وهو عود امتصاص الفوسفات المرتشح TRP) إلى TmP/ معدل الرشح الكبي GFR، أو الحد الأقصى الأنبوبي للفوسفور. يتم في البدء حساب TRP كما في النص. ومن ثم يتم رسم خط يمتد من فوسفور المصل (الخط الأكثر يسارية)عبر TRP (الخط المائل المتوسط) إلى الخط الأيسر الذي يعكس TmP/GFR. تقدم قيم TmP بوحدة ميلي مول (mM) وكذلك وحدة ميلي غرام في الديسيليتر (ملغ/دل). تكون قيم الـ TmP تحت 1.0 ميلي مول أو 2.5 ملغ/دل قيم غير طبيعية. وتشير إلى بيلة فوسفاتية.

## هرمون جارات الدرق والفوسفاتونين

لقد تم اعتبار الـ PTH منذ فترة على أنه مسبب للبيلة الفوسفاتية، أي أنه ينقص TmP أو (بشكل أكثر دقة) يثبط عود الامتصاص الأنبوبي القريب للفوسفات. في الواقع، يقوم اختبار Ellsworth-Howard (القياس الحيوي الأساسي لوظيفة PTH عند الإنسان)بتقييم استجابة TRP إلى تسريب مستخرج الغدد جارات الدرق البقري. كما يقوم أيضاً بتفسير نقص فوسفات الدم المرافق لفرط نشاط جارات الدرق البدئي أو الثانوي، وبالعكس فرط فوسفات الدم المرافق لحالات قصور جارات الدرق. لذلك، وبتعابير TmP، يؤدي فرط PTH إلى خفض TmP، في حين أن انخفاض قيم PTH يؤدي إلى ارتفاع TmP إلى أعلى من المستويات الطبيعية.

لقد كان واضحاً لعدة سنوات بأن هنالك عوامل أخرى تنظم مستوى TmP. على سبيل المثال، يؤدي سحب الفوسفور من الحمية عند حيوانات التجربة وعند الإنسان إلى زيادة في TmP غير مرتبطة بالـ PTH. في حين تؤدي الحميات عالية الفوسفات إلى انخفاض في TmP غير مرتبط بالـ PTH. لذلك، افترضت الاستقصاءات السريرية ولعقود من الزمن في هذه المنطقة وجود هرمون طارح للفوسفات أطلق عليه اسم الفوسفاتونين. ورغم عقود من البحث، بقي الفوسفاتونين محيراً. وقد أصبح هذا المجال منطقة خاضعة لتركيز كثيف مؤخراً مع اكتشاف سبب ثلاث اضطرابات. حيث تم في الأول (الخرع ناقص الفوسفات المرتبط بالجنس، والذي يسمى أيضاً الخرع المقاوم للفيتامين د) تمييز طفرات غير مفعلة مسببة في الأنزيم PHEX. وتشير دراسات حديثة إلى أن PHEX الطافرة تفشل في عدم تفعيل المقادير الطبيعية من الفوسفاتونين، الأمر الذي يؤدي إلى بيلة فوسفاتية ونقص فوسفات الدم. في حين أنه في الآفتين المتبقيتين (الخرع ناقص الفوسفات الجسمي القاهر وتلين العظام ذو المنشأ المورثي السرطاني) يحدث فرط إنتاج عامل النمو 23-لمصورات الليف (FGF-23)، ويعتقد العديد أن هذا العامل هو الفوسفاتونين المنتظر. لقد بقي العديد يعمل خارج هذا المجال، لكنه يبقى من الواضح وجود جهاز هرموني ينظم التعامل الكلوي مع الفوسفور، وبأن الكلية هي العضو المنظم الرئيسي لحركيات الفوسفات.

## تنظيم مغنزيوم المصل

يشكل المغنزيوم شاردة إيجابية ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم. ومع هذا الاستثناء، تكون حركيات المغنزيوم موازية تماماً لحركيات الفوسفور. إن كلاً من المغنزيوم والفوسفور يشكلان شاردة داخل خلوية بحيث يكون تركيزها داخل الخلية أكثر بكثير من خارج الخلية. ويخضع كلاهما إلى عمليات تنظيم داخل خلوية. في حالة المغنزيوم، تتضمن هذه العمليات حوادثاً أساسية مثل تضاعف ونسخ الـ DNA، وترجمة الـ RNA، واستخدام الـ ATP كمصدر للطاقة، وإفراز هرمونات ببتيدية منظمة. وكلاهما يكون غزيراً في البيئة البحرية، لذلك لم يتم إدراجها ضمن العمليات الضرورية للحياة باكراً في تحول العضويات أحادية الخلية. كذلك يكون كلاهما وافراً في الحميات البرية (سواءً النباتية أو اللاحمة) مما أعطى وفرة لهما في جميع أنماط الخلايا. وعند أخذ هذه الوفرة بعين الاعتبار، كان هنالك القليل من الضغط نحو تطوير شبكة تنظيم معقدة. وكما هو الأمر بالنسبة للفوسفات، وبسبب أن الموضع الهام لتوافر المغنزيوم هو داخل الخلية، يقوم الـ ECF فقط بدور وسيلة نقل للمغنزيوم، ولا يتم تنظيم تراكيز المغنزيوم في المصل بشكل محكم. وكما هو الأمر بالنسبة للفوسفات أيضاً، وبسبب أن المغنزيوم هو شاردة داخل خلوية بشكل أساسي، يمكن أن يؤدي قياس مغنزيوم المصل إلى إعطاء قيم كاذبة لحالة المغنزيوم الكلي وداخل الخلوي في الجسم. أخيراً، وكما هو الأمر بالنسبة للفوسفات أيضاً، وبسبب أن المغنزيوم أساسي جداً لعمليات هامة مثل ترجمة المورثة واستخدام الطاقة الخلوية بحيث لا يتم تمييز عوز المغنزيوم المهدد للحياة في أغلب الأحيان. تكون أعراضه غير نوعية مثل الضعف والاعتماد على جهاز التنفس الاصطناعي ومتلازمات عصبية منتشرة مثل الاختلاجات ووهط قلبي دوراني.

إن المغنزيوم كما ذكر سابقاً هو شاردة إيجابية ثنائية التكافؤ، ويبلغ وزنه الجزيئي 24، أي أن 1 مول يساوي 24 غرام، وا ميلي مكافئ (بسبب كونه ثنائي التكافؤ) يساوي 12 غرام. تعتبر هذه الاعتبارات هامة سريرياً لأن قياسات المغنزيوم في الدم غالباً ما يتم التعبير عنها بوحدة ملغ/دل أو ميلي مكافئ/ل. ومعيضات المغنزيوم الفموية تستخدم وحدة ملغ/حبة أو ميلي مكافئ/ حبابة، كما يتم التعبير عن إطراح المغنزيوم البولي بوحدة ملي مكافئ أو ملغ /بول 24 ساعة. وضمن هذا العالم السريري من تعدد الوحدات، يمكن أن يفقد الشخص بسهولة التوازن الكمي. ومن المفيد إنشاء صندوق أسود للمغنزيوم، كما في الشكل 72-10، والذي يتم عرض المغنزيوم فيه بوحدة ملغ ووحدة ميلي مكافئ.

كما هو الأمر مع الفوسفور، يتمتع المغنزيوم بتداخلات هامة كمياً بين الأمعاء والهيكل العظمي والمخازن داخل الخلايا والكلية. في مستوى الأمعاء، كما ذكرنا سابقاً، يكون المغنزيوم متوافراً بشكل كبير في الحميات الغذائية العادية، ولذلك يكون تنظيمه هنا محدداً جداً. حيث يمتص الشخص حوالي ثلث ما يتم تناوله. وفي الحالة الطبيعية، يكون المغنزيوم وافراً في الغذاء، ويكون الامتصاص وافراً. ولا يحدث عوز




**الشكل 72–10.** الصندوق الأسود الفيزيولوجي للمغنزيوم. راجع الشكل 72-1 لمعرفة المصطلحات وراجع النص للمزيد من التفاصيل. تم عرض قيم المغنزيوم بكل من وحدة ملغ ووحدة ميلي مكافئ.

مغنزيوم. لكن في حالة الكحولية (حمية الكحول الصافي لا تحوي مغنزيوم)، وفي وحدات العناية المشددة التي لا يتم فيها تزويد التغذية الكافية، وفي حالات سوء الامتصاص المعوي، يمكن أن نلاحظ حدوث حالات عوز مغنزيوم.

في مستوى الهيكل العظمي، يتدخل المغنزيوم ضمن بلورات هيدروكسي أباتيت مع حدوث تمعدن القسم العظماني. ويتحرر بتأثير ارتشاف العظم بكاسرات العظم (الشكل 72-1 و72-3). وبتعابير كمية، يكون هذا التدفق صغيراً.

هنالك العديد من حالات عوز المغنزيوم تنجم عن زيادة الفقدان الكلوي. وتشمل الأمثلة على ذلك كلاً من بيلة المغنزيوم التي ترافق تسريب المحلول الملحي النظامي واستخدام المدرات وتناول الكحول وحالات فرط ألدوسترونية الدم الثانوية (مثل التشمع والحبن). وكما هو الوضع مع الكالسيوم والفوسفور، يمكن حسب الإطراح الجزئي FE للمغنزيوم، ويجب استعمال ذلك كمشعر يبين فيما إذا كانت الكلية تقوم بالحفاظ على المغنزيوم بشكل كافي في حالات نقص مغنزيوم الدم، أو فيما إذا كان ضياع المغنزيوم الكلوي هو سبب نقص مغنزيوم الدم. يبلغ مقدار الإطراح الجزئي للمغنزيوم حوالي 2-4٪. ويجب أن تصل هذه القيمة إلى أقل من 2٪ عند مرضى نقص مغنزيوم الدم.

مع الانتباه إلى تنظيم الحركيات، يمكن عرض أفضل حركيات للمغنزيوم بشكل عملية تنظيم لـ Tm الكلوي، مع كون الـ Tm الكلوي للمغنزيوم موجوداً عند مستوى ثابت يبلغ حوالي 2.2 ملغ/دل. وبهذا السيناريو، يكون هنالك وفرة من المغنزيوم الغذائي، ويتم تدبير الزائد من المغنزيوم الوارد عبر تسريبه، فوق مستوى Tm يبلغ 2.2 ملغ/دل، إلى البول. وبالمقابل، خلال حالات عوز المغنزيوم، والذي يتزامن عادة مع عوز الحريرات، يتم منع عوز المغنزيوم على الأمد القصير عندما تنخفض مستوياته المصلية إلى أقل من Tm كلوي يساوي 2.0 ملغ/دل، في حين يترافق العوز طويل الأمد مع (ويصبح أقل أهمية من) الوفاة بسبب الصيام. ومع أخذ التنظيم الهرموني بعين الاعتبار، لا يوجد جهاز تنظيم وافر معروف للمغنزيوم.

XIV

# الفصل 73

# آفات معادن المصل

تم في هذا الفصل دراسة الاضطرابات التي تؤدي إلى زيادة أو نقصان في تراكيز الكالسيوم والفوسفور والمغنزيوم في المصل. ويطالب القارئ المهتم بهذه الاضطرابات أن يراجع القسم المناسب في الفصل السابق الذي يصف الفيزيولوجية الطبيعية لاستقلاب الكالسيوم والفوسفور والمغنزيوم. وتكون المقاربة المثلى لتشخيص ومعالجة هذه الاضطرابات عبر فهم الفيزيولوجية والإمراضية المستبطنة. وعند البدء من هنا، يمكن أن يتم وضع أفضل تشخيص منطقي وأفضل خطة علاجية ناجحة. ورغم أن ذلك يبدو واضحاً على مستوى واحد، إلا أن سنوات الخبرة تقترح الميل الشائع والمستمر للقفز إلى قائمة التشخيص التفريقي الشائع، دون أخذ كامل الاحتمالات الأخرى بعين الاعتبار، والنظر فوراً إلى التشخيص الصحيح والذي يكون سهل المعالجة غالباً. على سبيل المثال، إن فرط كلس الدم في سياق عقيدة رئوية قد يشير إلى وجود فرط كلس هرموني من منشأ خبيث، وسوف يقفز العديد من الأطباء إلى هذا التشخيص مع إنذاره السيئ. لكن، هذا المعقد قد يكون يعكس أيضاً فرط كلس الدم لدى مريض تدرن tuberculosis (TB) غير معالج أو فرط نشاط جارات درق بدئي HPT لدى شخص مصاب بتندب رئوي غير فعال وطويل الأمد.

لقد تم تأمين التشخيصات التفريقية الكاملة في الجداول التالية في هذا الفصل. ويميل المؤلف في ممارسته إلى التفكير بكل تشخيص ممكن على طاولة الفحص لدى أي مريض مصاب باضطراب في استقلاب معدن. لقد تبين أن العديد من حالات فرط كلس الدم التي عزاها بعض الأطباء إلى السرطان هي ناجمة في الحقيقة عن الساركوئيد أو HPT أو فرط نشاط الدرق، أو متلازمة الحليب القلاء، أو مجموعة من الأسباب الأخرى. كما أن نقص كلس الدم الذي عزاه البعض إلى قصور جارات الدرق ينجم في الحقيقة عن أسباب يمكن علاجها بسهولة مثل نقص مغنزيوم الدم الناجم عن السبرو sprue أو المعالجة الكيماوية بالسيسبلاتين في بعض الحالات، وفي حالات أخرى قد تكون ناجمة عن تناقص الألبومين لدى مرضى المتلازمة النفروزية. وجميع هذه الأمثلة تم تشخيصها خطأً في البدء، لكنها أصبحت واضحة مع الاهتمام المناسب والاختبارات الملائمة.

## فرط كلس الدم

### الأعراض والعلامات

يؤدي فرط كلس الدم إلى فرط استقطاب hyperpolarization في مختلف الأغشية الخلوية العصبية العضلية وبالتالي الميل نحو التحريض (راجع الفصل 72). ويتظاهر ذلك سريرياً بضعف عضلي هيكلي ونقص فعالية العضلات الملس مع الإمساك والخزل المعوي، والطيف الكامل من تدهور الوظيفة العقلية (الذي يتطور من الفتور والدعث lassitude نحو الارتباك البسيط حتى السبات العميق). كذلك يؤدي فرط كلس الدم إلى قصور كلوي. حيث يؤدي إلى تناقص في معدل الرشح الكبي عبر التوسع الوعائي للشرين الصادر، كما يسبب شكلاً من البيلة التفهة الكلوية المنشأ، مترافقة مع عطش شديد (سهاف) وتعدد بيلات، ويؤدي ذلك إلى خفض حجم السائل خارج الخلوي وخفض معدل الرشح الكبي أيضاً. قد يؤدي فرط كلس الدم إلى توضعات خلالية لبلورات فوسفات الكالسيوم في الكلية (تكلس كلوي أو التهاب كلية خلالي) مع تحصي كلوي وانسداد السبيل البولي. كذلك يمكن لفرط كلس الدم أن يؤدي إلى تقاصر الموجة QT على تخطيط القلب الكهربائي. لكن رغم ذلك، وفي كثير من الحالات، يتم كشف فرط كلس الدم خلال فحص مخبري روتيني.

إن حدوث الأعراض أو عدم حدوثها لدى شخص ما يعتمد على عدة عوامل. أحدها هو درجة فرط كلس الدم. حيث أن الأشخاص ذوي مستوى لكلس الدم فوق 13ملغ/دل يكونون عرضيين عادة. كما أن أمد استمرار فرط كلس الدم يلعب دوراً هاماً. إن التزايد التدريجي في كلس المصل (حتى لو كان ضمن المجال العالي 15-17 ملغ/دل) قد يحدث القليل من الأعراض إذا كان يحدث ببطء كافٍ. في النهاية، يؤدي كل من الصحة العامة والعمر والحالة العامة للشخص الذي يصاب بفرط كلس الدم إلى التأثير على شدة الأعراض. على سبيل المثال، إن الطفل المصاب بفرط كلس دم محدث بعدم التحريك ضمن المجال 15 ملغ/دل قد يكون متيقظاً بشكل كامل، في حين أن الشخص كبير السن المصاب بداء ألزهايمر والذي يستخدم المسكنات يمكن أن يصاب بالسبات مع مستوى لكلس الدم يبلغ 11.5 ملغ/دل.

### الفيزيولوجية الإمراضية

يمكن ويجب أخذ الصندوق الأسود الفيزيولوجي الموصوف في الفصل 72 بعين الاعتبار عند محاولة تشخيص أو علاج فرط كلس الدم. ويمكن تصنيف تلك الآفات إلى آفات صنعية (ناجمة عن شذوذات في الألبومين) وآفات كلوية (استخدام المدرات التيازيدية أو الليتيوم) وآفات هضمية (الساركوئيد ومتلازمة القلاء الحليب) وآفات هيكلية (فرط كلس الدم بسبب الخباثة أو عدم التحريك) وآفات مشتركة (يشكل HPT البدئي مثالاً جيداً مع مكونات هضمية وكلوية). إن التفكير بكل تشخيص في الجدول 73-1 في سياق الآلية التي يمكن أن تكون فعالة لدى شخص ما، هذا التفكير هو الذي يزيد من وضوح التشخيص والملائمة مع المعالجة.

### التشخيص التفريقي

#### فرط كلس الدم المرافق للخباثة

يعتبر السرطان هو السبب الأكثر شيوعاً لفرط كلس الدم ضمن مرضى المشافي. ويحدث فرط كلس الدم متأخراً خلال سير المرض،

الجدول 73-1. الآفات المترافقة مع فرط كلس المصل

فرط كلس الدم المرافق للخباثة
فرط كلس الدم الخلطي للخباثة
فرط كلس الدم الناجم عن اللمفوما المفرزة لـ 1,25(OH)2D
فرط كلس الدم الناجم عن غزو هيكلي مباشر
فرط نشاط جارات الدرق المنتبذ الحقيقي.
فرط نشاط جارات الدرق الأولي والثالثي
فرط كلس الدم بنقص كلس البول العائلي أو فرط كلس الدم السليم العائلي
الآفات الحبيبومية
الساركوئيد
داء البيريليوم
جسم أجنبي
التدرن
داء الفطور الكروانية
داء الفطار البرعمي
داء النوسجات
الجذام الحبيبومي
الورم الحبيبي المحب للحمض
الهيستوسايتوزيز
آفات الأمعاء الالتهابية
الاضطرابات الصماوية غير فرط نشاط جارات الدرق:
فرط نشاط درقي
ورم القواتم
نوب أديسون
VIPoma (متلازمة WDHA )
الأدوية
التيازيدات
الأمينوفيلين
الليتيوم
الإستروجين/مضاد الإستروجين في سرطان الثدي مع انتقالات عظمية (نوب الإستروجين)
الفيتامين د ومشتقاته ( الكالسيتريول، دي هيدرو تاكيسترول)
الفيتامين أ (بما فيها مشتقات حمض الريتينوئيك)
متلازمة الحليب القلاء
عدم التحريك مع التحول العظمي الكبير
الهيكل العظمي عند الشباب
داء باجيت
الورم النقوي/سرطان الثدي مع انتقالات عظمية
حالات ما قبل فرط كلس الدم الخلطي للخباثة
فرط نشاط جارات الدرق البدئي الخفيف
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي (من التحال البريتواني المستمر المتنقل)
القصور الكلوي المزمن والحاد
طور الشفاء من القصور الكلوي الحاد المحدث بانحلال العضلات المخططة
التحال الدموي المزمن:
الكالسيتريول
عدم التحريك
تناقص تصفية الكالسيوم
كاربونات الكالسيوم
التغذية الوريدية الكلية TPN
TPN الحاوية على الكالسيوم لدى مرضى مصابين بتناقص معدل الرشح الكبي
الـ TPN المزمنة لدى مرضى متلازمة الأمعاء القصيرة
فرط بروتينات الدم
التقبض الحجمي مع فرط ألبومين الدم
الورم النقوي مع الغلوبولين المناعي الرابط للكالسيوم
الداء الكبدي نهائي المرحلة
الانسمام الداخلي بالمنغنيز

وتكون القاعدة هنا هي التطور السريع إلى فرط كلس الدم الشديد والموت السريع. ويكون معدل البقيا 50٪ بين مرضى السرطان بعد تطور فرط كلس الدم حوالي 30يوم. وبشكل عام، يتم اعتبار فرط كلس الدم فقط لدى مرضى الحمل الورمي الكبير. بالمقابل، نادراً ما تؤدي الأورام الصغيرة الخفية إلى حدوث فرط كلس الدم. وتعتبر الأورام الصغيرة من المنشأ العصبي الصماوي (مثل أورام خلايا الجزيرة والكارسينوئيد القصبية) استثناءً لهذه القاعدة. هنالك بعض الأورام النوعية التي تعتبر أسباباً شائعة لفرط كلس الدم ومنها سرطانة الثدي والكلية والمبيض والسرطانة الشائكة، بالإضافة إلى الورم النقوي العديد واللمفوما. بالمقابل هنالك أنماط نوعية أخرى شائعة لا تترافق بشكل شائع مع فرط كلس الدم، ومن الأمثلة عليها هنالك السرطانة الكولونية والموثية والمعدية. ويجب أن يكون حدوث فرط كلس الدم مدعاة لإجراء المزيد من البحث عن الحدثيات الموصوفة في الجدول 73-1، ويعتبر ذلك صحيحاً بشكل خاص في مرضى الأنماط الثلاث الأخيرة من السرطان، لأنه من الواضح أن البحث الدقيق سوف يؤدي إلى كشف شكل ثاني لفرط كلس الدم أكثر قابلية للعلاج.

يمكن أن يؤدي السرطان إلى حدوث فرط كلس الدم عبر عدة آليات، وأكثرها شيوعاً هي فرط كلس الدم الخلطي في الخباثة humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). يعتبر الـ HHM مسئولاً عن حوالي 80٪ من حالات فرط كلس الدم المرتبطة بالخباثة MAHC، وهو نتيجة لإفراز بروتين مرتبط بالهرمون من أورام جارات الدرق PTHrP. يقوم الـ PTHrP بمحاكاة تأثيرات هرمون جارات الدرق PTH على الكلية لمنع إطراح الكالسيوم، وعلى الهيكل العظمي لتفعيل وتحريض الارتشاف العظمي. يعتبر الـ PTHrP نتاجاً للعديد من الأنماط الخلوية الطبيعية ويتم إنتاجه عادة بمستويات منخفضة. وما يزال سبب زيادة تركيب الـ PTHrP في السرطان غير معروف، لكن يعتقد أنه قد يكون ناجماً عن تضاعف مورثة PTHrP أو التنظيم العالي بالترجمة لمورثة PTHrP في بعض الحالات. إن الأورام التي ترافق آلية HHM بشكل نموذجي هي السرطانات الشائكة في أي موقع (الحنجرة، الرئة، عنق الرحم، المري) والسرطانة الكلوية والسرطانة المبيضية واللمفومات المترافقة مع النمط 1 من الحمة المتعلقة بالخلايا اللمفاوية T الإنسانية HTLV-1. وقد تبين فيما بعد أن سرطان الثدي غالباً ما ينتج فرط كلس الدم عبر هذه الآلية أيضاً. بشكل عام، يحدث فرط كلس الدم في الـ HHM بغياب انتقالات هيكلية، أو بوجود عدد محدود من الانتقالات الهيكلية، وإذا كان استئصال الورم ممكناً، يتراجع فرط كلس الدم. وتؤدي هذه المشاهدات بالإضافة إلى الدلائل

النسيجية على الارتشاف العظمي الهجومي في مواضع من الهيكل غير مصابة بالورم إلى إظهار أن HHM هو في الواقع نتيجة لهرمون أو مادة خلطيةمشتقة من الورم. وربما آن هذا هو المثال الوحيد الذي يتصرف فيه PTHrP بشكل غدي صماوي، حيث أنه غالباً ما يتصرف بشكل إفراز خارجي أو إفراز ذاتي أو عوامل نمو وتطور داخلية غدية. وبالإضافة إلى فرط كلس الدم، يتظاهر هؤلاء المرضى بانخفاض PTH وانخفاض 1,25 (OH)2 D وارتفاع في الـ PTHrP. وتناقص في فسفور المصل والحد الأقصى الأنبوبي للفسفور TmP (راجع الفصل 72).

هنالك شكل آخر من MAHC ينجم عن الغزو الورمي الموضعي للهيكل العظمي، وهي عملية تسمى فرط كلس الدم الموضعي الحال للعظم local osteolytic hypercalcemia (LOH). وتكون هذه العملية مسئولة عن حوالي 20٪ من حالات MAHC. ولدى هؤلاء المرضى، يكون الحمل الورمي البدئي أو العظمي الانتقالي كبيراً (مقارنة مع مرضى HHM) وغالباً ما يكون الورم المسبب هو سرطانة ثدي أو تشؤ دموي (مثل الورم النقوي العديد والابيضاض واللمفوما). وتتضمن العوامل الموضعية المفرزة من قبل الورم ضمن الهيكل العظمي (لتحدث ارتشافاً عظمياً كاسراً للعظم) كلاً من PTHrP والبروتين 1-ألفا الالتهابي للبالعات، والانترلوكين-6 والانترلوكين-1، بالإضافة إلى عوامل أخرى. يظهر هؤلاء المرضى تناقصاً في كل من PTH وPTHrP بالإضافة إلى 1,25 (OH)2 D، في حين تكون مستويات الفسفور طبيعية أو مرتفعة في المصل عادة.

يوجد شكل ثالث من MAHC ينجم عن إفراز 1,25 (OH)2 D من قبل اللمفوما. ويكون هؤلاء المرضى نادرين ومثيرين للاهتمام من وجهة نظر ميكانيكية، فحيث أن الإصابة العظمية قد تحدث وتساهم في فرط كلس الدم، إلا أن زيادة مستويات 1,25 (OH)2 D يؤدي إلى فرط امتصاص الكالسيوم معوياً، بالإضافة إلى الارتشاف العظمي الجهازي. وبالتالي تشكل هذه الحالة بمجملها شكلاً خبيثاً من فرط كلس الدم يشاهد في داء الساركوئيد (انظر لاحقاً). ومن المثبت حالياً أن البالعات تقوم بإنتاج 1,25 (OH)2 D، ويحدث فرط إنتاج الـ 1,25 (OH)2 D في بعض اللمفومات. وفي الحالة العادية، يتصرف الـ 1,25 (OH)2 D كسيتوكين معدل مناعياً، ينتج موضعياً بمقادير صغيرة من قبل الخلايا اللمفاوية الشبكية لكنه لا يساهم بشكل واضح في التركيز الجهازي لـ 1,25 (OH)2 D. لكن ضمن ظروف معينة، يتم إنتاج مقادير عالية من الـ 1,25 (OH)2 D من قبل لمفوما ما، ويتحرض فرط كلس الدم. لذلك تعتبر اللمفومات مثيرة للاهتمام بشكل خاص من حيث أنها تسبب فرط كلس الدم عبر آلية HHM مع إفراز PTHrP جهازي، وعبر آلية غزو هيكلي موضعي، وأيضاً عبر إنتاج جهازي للـ 1,25 (OH)2 D.

في النهاية، ورغم أن الغالبية العظمى من حالات HHM تكون ناجمة عن PTHrP ، لكن يوجد حالياً العديد من تقارير الحالات الموثقة تشير إلى إفراز هاجر لـ PTH. وتتضمن سرطانة الكولون والسرطانة الشائكة في الرئة وسرطانة المبيض صغيرة الخلايا، وورم عصبي صماوي.

## فرط نشاط جارات الدرق الأولي والثالثي

رغم أن MAHC يعتبر السبب الأكثر شيوعاً لفرط كلس الدم لدى مرضى المشافي، إلا آن HPT يعتبر السبب الأكثر شيوعاً لدى المرضى خارج المشافي. إن الـ MAHC والـ HPT معاً يعتبران مسئولين عن 90٪ تقريباً من حالات فرط كلس الدم. وغالباً ما يكون فرط كلس الدم معتدلاً، مع مستويات للكالسيوم في المصل تكون ضمن المجال 10.6-11.5 ملغ/دل. لكن يمكن لـ HPT أحياناً أن يسبب فرط كلس دم دراماتيكي ضمن المجال 20ملغ/دل. ويكون حوالي 85٪ ناجماً عن ورم غدي وحيد في جارات الدرق يؤدي إلى فرط إنتاج PTH، في حين أن 15٪ من الحالات تكون ناجمة عن فرط تنسج غدي متعدد. وفي أقل من 1٪ من الحالات، يكون الـ HPT ناجماً عن سرطانة جارات الدرق. يتم وضع التشخيص باكتشاف وجود ارتفاع في مستويات PTH في المصل لدى مرضى فرط كلس الدم. كما تشمل المظاهر النموذجية الأخرى كلاً من نقص فوسفات الدم وتناقص كلور المصل وبيكربونات المصل.

في أغلب الأحيان، يكون الـ HPT لا عرضي. لكن، قد يتظاهر بعض المرضى بفرط كلس البول والتحصي الكلوي الكلسي (والذي يكون ناجماً على الأغلب عن أوكسالات الكالسيوم وبنسبة أقل فوسفات الكالسيوم). بالإضافة إلى ذلك، يختبر بعض مرضى HPT (خاصة مرضى الـ HPT الأكثر شدة) تناقصاً في الكثافة المعدنية العظمية تتميز نسيجياً بأنها الداء العظمي بفرط جارات الدرق أو الداء العظمي الكيسي osteitis fibrosa cystica (الفصل 74). كما قد يتطور لدى مرضى آخرين قصور كلوي خفيف أو شديد كنتيجة لاعتبارات نوقشت تحت عنوان أعراض وعلامات فرط كلس الدم سابقاً. ويعتبر كل من الحالات المذكورة سابقاً (الألم العظمي الشديد، الحصيات الكلوية، تناقص الوظيفة الكلوية، مستوى لكلس الدم أعلى من 1ملغ/دل فوق المعدل) استطباباً لاستئصال جارات الدرق. ويمكن متابعة مرضى أخرين بشكل محافظ. ويعتقد بعض المؤلفين أن سوء الوظيفة الإدراكية والقرحات الهضمية وارتفاع الضغط تشكل نتائج لـ HPT، لكن الكثيرين لا يوافقون على ذلك. ويشير الأغلبية إلى هذه الحالات كاستطبابات مرنة للجراحة.

غالباً ما يكون سبب الأورام الغدية في جارات الدرق غير معروف، لكن وصف لدى بعض المرضى وجود طفرات على مورثة السيكلين D1، وتم تمييز طفرات على مورثات أخرى في الأورام الغدية لآخرين. كما تم تمييز الطفرات في pRb (مورثة ورم أرومة الشبكية) في بعض سرطانات جارات الدرق.

يمكن أن يحدث الـ HPT كجزء من متلازمات التشؤات الغدية الصماوية المتعددة (MEN) بالمشاركة مع أورام نخامية و/أو أورام خلايا الجزر (MEN-I) أو بالمشاركة مع ورم القواتم والسرطانة اللبية الدرقية (MEN-II).

يعرّف الـ HPT الثانوي بأنه زيادة في الـ PTH الجائل في الدوران المترافق مع سواء الكالسيوم أو عوز الكالسيوم في المصل، ويحدث كمحاولة لتصحيح عوز كلس الدم الناجم (مثلاً) عن عوز الفيتامين د أو القصور الكلوي المزمن. يشير الـ HPT الثالثي إلى HPT مترافق مع فرط كلس الدم يظهر في سياق تحريض طويل الأمد للغدد جارات الدرق (كما في القصور الكلوي المزمن مع نقص كالسيوم الدم، أو عوز الفيتامين د المزمن الناجم عن سوء الامتصاص). يؤدي التحريض المزمن لجارات الدرق إلى فرط تنسج في جارات الدرق ومع الوقت تتشكل أورام غدية، ويمكن أن يؤدي ذلك (إذا فشلت في كبح تطور فرط كلس الدم) إلى فرط كلس الدم. ومن الأمثلة الكلاسيكية على الحالة نجد فرط كلس الدم المعتمد على الـ PTH والتالي لزرع كلية ناجح.

### فرط كلس الدم ناقص كلس البول العائلي أو فرط كلس الدم العائلي السليم

تعتبر آفة وراثية ذات نمط جسمي قاهر، وتنجم عن طفرات متخالفة اللواقح غير مفعلة في مستقبل الكالسيوم. وبالتالي فإن الغدد جارات الدرق التي تحمل هذا المستقبل على سطحها (الفصل 72) تعي خطأً أن تراكيز الكالسيوم الجائل في الدوران منخفضة، وبالتالي تتصرف وكأن الوضع هو حالة نقص كالسيوم، وبالتالي تفرز المزيد من هرمون PTH. يؤدي ذلك إلى ارتفاع مستويات كالسيوم المصل. ومع ارتفاع الكالسيوم يعود PTH إلى مستوى أعلى من الطبيعي. يكون ارتفاع كلس الدم معتدلاً عادة، ويقع ضمن المجال 11-12ملغ/دل، لكنه قد يكون أعلى. ومن المثير للأهمية، أنه وبسبب أن مستقبل الكالسيوم يتم التعبير عنه أيضاً في الكلية، لذلك تقوم الكلية بالحفاظ على الكالسيوم، مما يؤدي إلى عوز كلس البول والمساهمة في فرط كلس الدم. ويكون تركيز كلس البول عادة في المجال 20-100ملغ/يوم. في النهاية، وبسبب أن مستقبل الكالسيوم المضطرب يتم التعبير عنه في الجهاز العصبي المركزي، لذلك لا يتم كشف فرط كلس الدم من قبل هذا الجهاز، وبالتالي يصبح الأفراد المصابين غير عرضيين. لذلك فإن اللقبين السابقين اللذين أطلقا على هذه المتلازمة هما مناسبين تماماً.

مع استثناء نقص كلس البول والنمط الجسمي القاهر للتوارث، يكون هؤلاء الأشخاص مشابهين لمرضى الـ HPT البدئي، حيث يتظاهرون بارتفاع معتدل في تراكيز كلس المصل ضمن سياق PTH مرتفع طبيعياً أو مرتفع بشكل معتدل. وحيث أن الأشخاص المصابين يكونون لا عرضيين ولا تتطور لديهم نتائج جانبية لهذه المتلازمة، لذلك تكمن الأهمية الكبرى في تمييز الأشخاص المصابين بشكل مناسب وحمايتهم من فرط نشاط جارات الدرق غير الضروري. ولا يملك استئصال جارات الدرق الجزئي أو تحت التام اي تأثير على هؤلاء الأشخاص، ويؤدي استئصال جارات الدرق التام إلى حدوث قصور جارات درق.

في بعض الحالات، يتم توارث مورثتين نظيرتين مضطربتين لحساس الكالسيوم. ويظهر هؤلاء الأشخاص عدم قدرة كاملة على الإحساس بالكالسيوم، وبالتالي تتطور لديهم حالة فرط كلس دم شديدة وعرضية، مع كون مستويات الكالسيوم في المصل تتوضع ضمن المجال 15-20 ملغ/دل. وبسبب شدة هذا الاضطراب، يتظاهر المرضى متماثلي اللواقح عادة أثناء مرحلة الرضاعة بما يسمى فرط كلس الدم الشديد عند الرضع. وبالمقارنة مع الحالة متخالفة اللواقح الخفيفة المذكورة سابقاً، يحتاج الأفراد متماثلي اللواقح إلى استئصال جارات درق تام في مرحلة الرضاعة.

### الآفات الحبيبومية

إن جميع الآفات الحبيبومية تقريباً يمكن أن تسبب فرط كلس الدم، كما نلاحظ في الجدول 73-1. وتكون الأنماط الشكلية هنا هي الساركوئيد والتدرن والآفات الفطرية المذكورة. بشكل موجز، وكما ذكرنا بالنسبة للمفومات أعلاه، تمتلك الأورام الحبيبية (مثل الكلية) القدرة على قلب 25 هيدروكسي الفيتامين د غير الفعال إلى المستقلب الفعال 1,25(OH)2D. وبالتالي عندما يتعرض الأشخاص المصابين بهذه الآفة إلى أشعة الشمس، أو الأشعة فوق البنفسجية أو مقادير تافهة نسبياً من الفيتامين د في الغذاء، قد تتطور لديهم حالة فرط كلس في الدم معتدلة أو شديدة. وتتضمن الأمثلة هنا فرط كلس الدم المحدث بأشعة الشمس (في وقت الصيف) لدى مرضى الساركوئيد ونوبات فرط كلس الدم لدى مرضى التدرن الذين يتم إعطاؤهم معيضات غذائية بمستحضرات الفيتامين المتعددة عند قبولهم في المشفى. ينجم فرط كلس الدم عن مكونات كلاً من فرط امتصاص الكالسيوم الخلالي والارتشاف العظمي المحدث بالـ 1,25(OH)2D، مع كون الأول هو الأكثر أهمية في أغلب الحالات. وبسبب فرط كلس الدم، يتم تثبيط PTH وترتفع مستويات الفسفور. إن تشارك فرط كلس الدم وفوسفات الدم يؤدي إلى التحصي الكلوي والقصور الكلوي. تتألف المعالجة من إنقاص الوارد الغذائي من الكالسيوم وإنقاص الوارد من الفيتامين د وتحديد التعرض للشمس وإعطاء الإماهة ومدرات العروة من أجل تسريع تصفية الكالسيوم، وإذا كان فرط كلس الدم شديداً، يمكن إعطاء الستيروئيدات القشرية. بالطبع، يكون علاج الآفة الحبيبومية المستبطنة هو العلاج الأكثر فعالية والمستمر على فترة طويلة.

### آفات غدية صماوية أخرى غير فرط نشاط جارات الدرق

بالإضافة إلى HPT، هنالك أربع آفات غدية صماوية أخرى تترافق مع تطور فرط كلس الدم. أحد هذه الآفات هو فرط النشاط الدرقي. ويمكن تقدير أن 50٪ من مرضى فرط نشاط الدرق يحدث لديهم فرط كالسيوم الدم الخفيف على الأقل. نادراً ما يكون فرط كلس الدم أعلى من 11 ملغ/دل، لكنه قد يصل أحياناً إلى 13 ملغ/دل. ويعتقد أن الآلية هنا هي زيادة تفعيل كاسرات العظم من قبل الهرمون الدرقي. يشكل ورم القواتم آفة أخرى. ويظهر بعض المرضى المصابين به ازدياداً في كلس الدم كنتيجة لـ HPT الحادث كجزء من متلازمة MEN-II (انظر قبلاً)، لكن هنالك مرضى آخرين يظهرون فرط كلس الدم كنتيجة لإفراز PTHrP من قبل ورم القواتم. كذلك تبين أن القصور الكظري مع انخفاض الضغط (أو ما يسمى النوبات الأديسونية) قد يؤدي إلى فرط في كلس الدم يعنو عادة إلى تعويض الحجم والمعالجة بالستيروئيدات القشرية السكرية. وما تزال الآلية هنا مجهولة. في النهاية، تترافق أورام خلايا الجزء التي تنتج عديد الببتيد المعوي الفعال وعائياً VIP ( vasoactive intestinal polypeptide )، والتي تسمى VIPomas، بشكل منتظم مع فرط كلس الدم (رغم كونها أوراماً نادرة). تؤدي هذه الأورام إلى إسهال مائي ونقص في بوتاسيوم الدم ومتلازمة اللاكلورية (WDHA)، أو ما يسمى الكوليرا المعثكلية.

### الأدوية

هنالك بعض الأدوية المعينة التي تسبب فرط كلس الدم. وتتضمن المدرات التيازيدية والليتيوم، والتي تؤثر كما يبدو عبر زيادة عود امتصاص الكالسيوم في الأنابيب الكلوية، وكذلك مثبطات الفوسفودياستراز التي تشمل الأمينوفيللين والتيوفيللين، والتي تكون آلية إحداث فرط كلس الدم لديها غير معروفة. كذلك يؤدي كلاً من الفيتامينات أ ود ومماثلاتها الفعالة (مثل 1,25 (OH)2D وحمض cis-retinoic بالترتيب) إلى فرط كلس الدم. يؤدي الفيتامين د إلى فرط كلس الدم عبر تحريض امتصاص الكالسيوم معوياً، لكنه يمكن أن يؤدي أيضاً إلى تحريض الارتشاف العظمي بكاسرات العظم. ويؤثر الفيتامين أ عبر تحريض الارتشاف العظمي. وفي النهاية، وصفت لدى الأستروجينات والتاموكسيفين تأثيرات تحدث فرط كلس الدم في سياق سرطان ثدي مع انتقالات هيكلية شديدة (أو ما يسمى توهجات الأستروجين).

### متلازمة الحليب - القلاء

يقع الوارد الطبيعي من الكالسيوم لدى معظم الأشخاص ضمن المجال 600-1200 ملغ/يوم، وكما ذكر في الفصل 72، تتم السيطرة على امتصاص الكالسيوم من الغذاء بشكل محكم. إلا أن تناول مقادير عالية كثيراً من الكالسيوم يمكن أن يتغلب على هذه السيطرة ويؤدي

إلى حدوث فرط كلس الدم. وقدتم وصف ذلك أول الأمر في عقد الأربعينات من القرن الماضي لدى الأشخاص الذين يتناولون مقادير كبيرة جداً من الحليب والكريما ومضادات الحموضة، لكنه ما يزال موجوداً في وقتنا الحاضر مع بعض النظامية في الحدوث لدى أشخاص يتناولون مقادير كبيرة جداً من كاربونات الكالسيوم أو مضادات الحموضة الأخرى الحاوية على الكالسيوم في علاج الآفة القرحية. بشكل عام، يجب أن يتجاوز الوارد اليومي من الكالسيوم 4غرام، وغالباً ما يكون ضمن المجال 10-20 غ/يوم. يكون فرط كلس الدم الشديد شائعاً وقد يؤدي إلى القصور الكلوي.

## عدم التحريك

يعتبر فرط كلس الدم بعدم التحريك immobilization حالة شائعة وغالباً ما تكون شديدة جداً، وقد بدأت في عقد الخمسينات من القرن الماضي في جائحات شلل الأطفال polio، واستمرت في السبعينات في رحلات الفضاء، واصبحت في وقتنا الحاضر أكثر شيوعاً لدى مرضى الشلل الرباعي من الشباب أو الأطفال. يحتاج ظهور وتطور الإصابة إلى شرطين اثنين، عدم التحريك الكامل أو عدم رفع ثقل الجسم بشكل رئيسي لفترة أسابيع على الأقل، مع حدوث ذلك في سياق تحول عظمي مرتفع (كما يحدث عند الشباب الصغار أو الأطفال، وفي ال HPT الخفيف البدئي أو الثانوي، وداء باجيت، والآفة الهيكلية الخبيثة مثل سرطانة ثدي مع انتقالات عظمية أو الورم النقوي العديد). وتقوم أسس هذه المتلازمة على أن عدم التحريك أو رفع ثقل الجسم يؤدي إلى تفعيل الارتشاف العظمي بكاسرات العظم وفي نفس الوقت يثبط فعالية بانيات العظم، مما يؤدي إلى فصل شديد بين ارتشاف العظم وتشكله، مما يؤدي إلى فقدان مقادير كبيرة من الكالسيوم من الهيكل إلى السائل خارج الخلايا. وإذا لم يعالج، يؤدي إلى زوال تمعدن شديد. تترافق المتلازمة مع فرط كلس البول أيضاً، ويؤدي ذلك (مع وجود قثطرة بولية مزمن) إلى حدوث انتان سبيل بولي وتحصي كلوي كلسي شديد. وتتألف المعالجة الفعالة الوحيدة لفرط كلس الدم هنا من رفع الأثقال الفعال. وقد تم اللجوء إلى التمييه والأدوية المضادة للارتشاف مثل البيفوسفونات.

## القصور الكلوي الحاد والمزمن

يترافق القصور الكلوي الحاد والمزمن مع فرط كلس الدم. وبالطبع، يكون الشذوذ البدئي الأكثر شيوعاً هو نقص كلس الدم الناجم عن تناقص 1,25(OH)2D المشتق كلوياً وزيادة في فوسفات المصل كنتيجة تناقص الرشح الكبي. لكن قد يحدث فرط كلس الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن كنتيجة لاستخدام مضادات الحموضة الكلسية أو كنتيجة للمعالجة بالـ 25(OH)2D , امن أجل منع حدوث الحثل العظمي الكلوي. كما أن عدم التحريك في سياق القصور الكلوي المزمن (مثلاً التهاب البريتوان في سياق التحال البريتواني) قد يؤدي إلى فرط كلس الدم. وفي سياق القصور الكلوي الحاد الناجم عن انحلال العضلات المخططة (أذية الهرس)، وصفت حالة معاودة عابرة من فرط كلس الدم مع بدء زوال القصور الكلوي وانخفاض تركيز فوسفات المصل.

## التغذية الوريدية

يترافق كلاً من التغذية المعوية والوريدية مع فرط كلس الدم. حيث أن الجرعات العالية من الكالسيوم الفموي التي تعطى في سياق خطط التغذية الفموية عالية الحريرات (خاصة في سياق تناقص الوظيفة الكلوية) يمكن أن تؤدي إلى ما هو في أساسه شكلاً من متلازمة الحليب - القلاء. إلا أن الأكثر جدية هو متلازمات فرط الكالسيوم الواضحة التي تحدث لدى الأشخاص الذين يتلقون تغذية وريدية كاملة total parenteral nutrition (TBN). وغالباً ما يكون هؤلاء المرضى مصابين بمتلازمة الأمعاء القصيرة وخاضعين للتغذية الوريدية لفترة طويلة. وفي بعض الحالات، يمكن عزو فرط كلس الدم لإعطاء مقادير عالية من الكالسيوم والفيتامين د أو الألمنيوم في محلول TPN. وفي حالات أخرى، لا يبدو أن ذلك هو الأمر، وتبقى الفيزيولوجية الإمراضية غير مفسرة.

## فرط بروتينات الدم

إن حوالي 50٪ من الكالسيوم الجائل في الدوران يكون مرتبطاً مع ألبومين المصل وبروتينات أخرى. لذلك من البديهي أن تكون زيادة بروتينات المصل سبباً لزيادة تركيز الكالسيوم الكلي (لكن ليس المؤين) في المصل. ويشاهد ذلك بشكل شائع في سياق الاستنزاف الحجمي والتجفاف، وقد يكون مسئولاً عن فرط كلس الدم المشاهد لدى مرضى النوب الأديسونية المذكورة سابقاً. هنالك شكل أكثر ندرة لهذه المتلازمة يحدث لدى الأشخاص المصابين بالورم النقوي أو اعتلال الغلوبولينات الكبرى لـ Waldenstrom، التي تقوم الغلوبولينات المناعية الشاذة فيه بالارتباط بشكل نوعي بالكالسيوم وتؤدي إلى زيادة في تركيز الكالسيوم الكلي (لكن ليس المؤين) في المصل. ولا تكون هذه هي العادة لدى مرضى الورم النقوي العديد وفرط كلس الدم، والذي يحدث لديهم زيادة في القسم المؤين من الكالسيوم. لا يظهر هؤلاء المرضى مظاهر نوعية لفرط كلس الدم الصحيح، وهي تراجع الحالة العقلية وتطاول الفاصلة QT على تخطيط القلب الكهربائي وفرط كلس البول.

## الآفة الكبدية نهائية المرحلة

لقد وصفت لدى مرضى الداء الكبدي نهائي المرحلة الذين يكونون بانتظار زرع الكبد حالات من فرط كلس الدم. وما تزال الفيزيولوجية الإمراضية لهذه المتلازمة غير معروفة.

## الانسمام الداخلي بالمنغنيز

لقدتم وصف حالات من الانسمام بالمنغنيز لدى أشخاص يشربون الماء من ينابيع ملوثة. وكذلك ما تزال الفيزيولوجية الإمراضية لهذه المتلازمة غير معروفة.

# معالجة فرط كلس الدم

يتم توجيه معالجة فرط كلس الدم بشكل مثالي نحو عكس الإمراضية المسببة المستبطنة. ورغم أن هذه الأساسية تبدو واضحة، إلا أنها غالباً ما تختفي بالممارسة السريرية. بالتالي يتم عكس فرط كلس الدم المترافق مع السرطان بشكل فعال على المدى الطويل باستخدام المعالجة المعاكسة للسرطان الفعالة، كما أن تصحيح فرط كلس الدم في الساركوئيد يتم بشكل فعال باستخدام المعالجة المضادة للساركوئيد. ومن وجهة النظر هذه، تبدو المعالجات الأخرى جميعاً معالجات مؤقتة مصممة لخفض الكالسيوم بانتظار الاستجابة لمعالجة أكثر تمييزاً.

وبشكل عام، يفضل علاج الآفات المترافقة مع زيادة امتصاص الكالسيوم معوياً (الساركوئيد، متلازمة الحليب - القلاء، اللمفوما المفرزة لـ 1,25(OH)2D) باستخدام الحمية منخفضة الكالسيوم وتجنب الفيتامين د. ويعالج فرط كلس الدم في سياق الاستنزاف الحجمي وتناقص الوظيفة الكلوية بشكل أفضل عبر تمديد الحجم خارج الخلوي بالمحلول الملحي النظامي وتشجيع التبول باستخدام مدرات العروة. أما فرط كلس الدم المحدث بالأدوية (مثل المحدث بالتيازيدات) فيفضل علاجه بإيقاف الدواء المسبب. وتعالج الآفات المترافقة مع زيادة الارتشاف العظمي بكاسرات العظم (مثل فرط كلس الدم المرافق للخباثة وفرط كلس الدم بعدم التحريك) بشكل أفضل باستخدام مثبطات الارتشاف العظمي مثل البيسفوسفونات والباميدرونات والزوليدرونات. وبالطبع تحتاج الآفات ذات الاضطرابات المتعددة إلى تشارك في المعالجات السابقة. يعتبر استئصال نسيج جارات الدرق لدى المرضى المصابين بآفة في جارات الدرق معالجة فعالة. ومن المهم التأكيد على أنه ليس كل شخص يحتاج إلى علاج فرط كلس الدم، حيث أن مرضى الـ HPT المعتدل مع قيم على الحد لكالسيوم المصل دون وجود اختلاطات أخرى يمكن مراقبتهم دون علاج. كما أن مرضى المراحل النهائية من السرطان مع فرط كالسيوم شديد في الدم قد يكون من الأفضل خدمتهم بسحب العلاج. كما أن فرط كلس الدم ناقص كلس البول العائلي يفضل تركه دون علاج.

# نقص كلس الدم

## الأعراض والعلامات

كما ذكرنا في الفصل 72، يؤدي نقص كلس الدم إلى تناقص في ممال الفعالية عبر الأغشية الخلوية، ويؤدي ذلك إلى فرط استثارة، خاصة في الخلايا العصبية العضلية. وبالتالي تبدأ الخلايا العصبية العضلية أولاً بإعطاء نبضات عفوية وتسبب حدوث الاختلاجات وشواش الحس وتقلصات العضلات الهيكلية (ويطلق عليها اسم تشنج المعصم carpal spasm أو تشنج القدم pedal spascm أو التكزز tetany). وهنالك علامتين تكونان واضحتين على الفحص السريري هما علامة تروسو (تقلص عفوي لعضلات الساعد الأمامية استجابة لتطبيق كم جهاز قياس الضغط على الذراع العلوي ونفخه أعلى من الضغط الانقباضي) وعلامة شفوستك (انتفاض لعضلات الوجه عند الطرق اللطيف على العصب الوجهي عند مغادرته للغدة النكفية). وتكون العلامات على تخطيط القلب الكهربائي هي تطاول الفاصلة QT. وفي حالات نادرة، ترافق نقص كلس الدم الشديد مع تناقص في التقلصية القلبية وقصور قلب احتقاني، لأن الكالسيوم ضروري للتقلص العضلي. وأخيراً، قد يترافق قصور جارات الدرق طويل الأمد مع تكلسات في النوى القاعدية، والتي تكون غير عرضية لكنها واضحة جداً ومؤثرة على صورة الطبقي المحوري والصورة البسيطة للجمجمة.

## الفيزيولوجيا الإمراضية

قد ينجم نقص كلس الدم عن خمسة آليات عامة، وهي تناقص البروتينات الرابطة في المصل (الألبومين)، وازدياد فوسفات المصل مع زيادة تالية في ناتج انحلال فوسفات الكالسيوم، وازدياد إطراح الكالسيوم بولياً، وتناقص في امتصاص الكالسيوم معوياً، وفقدان الكالسيوم ضمن الهيكل العظمي. يفضل على القارئ مراجعة الفصل 72 لمعرفة المزيد عن حركيات الكالسيوم الطبيعية. وفي الممارسة، يكون العديد من هذه العوامل فعالاً في العديد من الآفات. على سبيل المثال، في قصور جارات الدرق، يشترك تناقص امتصاص الكالسيوم معوياً مع عدم القدرة على عود امتصاص الكالسيوم من الأنبوب الكلوي البعيد في إحداث نقص كلس الدم. أو، في سرطان الثدي مع انتقالات بانية للعظم شديدة، يؤدي ازدياد فعالية بانيات العظم إلى سحب الكالسيوم من السائل خارج الخلايا، في حين يؤدي القمه إلى تناقص في امتصاص الكالسيوم معوياً. ومن ناحية تشخيصية، يعتبر فهم الفيزيولوجية الإمراضية هاماً لأن السير السريري والفحوص الكيماوية الحيوية الروتينية سوف تساعد في تأكيد أو استبعاد تشاخيص معينة. أما من وجهة نظر علاجية، يعتبر ذلك مهماً أيضاً لأن المعالجة الفعالة تحتاج إلى تدبير مناسب للآفة المستبطنة. وبالتالي يمكن أن لا يكون إعطاء معيضات الفيتامين د فموياً لشخص مصاب بالـ sprue مفيداً ما لم يتم علاج سوء الامتصاص، وقد يكون التعويض الوريدي بالفيتامين د فعالاً هنا.

## التشخيص التفريقي

لقد تم تلخيص الآفات التي قد تؤدي إلى نقص كلس الدم في الجدول73-2.

### قصور جارات الدرق

يؤدي قصور جارات الدرق إلى حدوث عوز كلس الدم كنتيجة لانخفاض امتصاص الكالسيوم معوياً (بسبب نقص تركيز 1,25(OH)2D الجائل في الدوران، والذي يكون ناجماً عن انخفاض مستويات PTH الجائل في الدوران)، بالاشتراك مع نقص عود امتصاص الكالسيوم الكلوي في الأنبوب البعيد (كنتيجة لانخفاض مستويات PTH الجائل في الدوران). قد يكون قصور جارات الدرق مجهول السبب أو مناعي ذاتي، يحدث لوحده أو كجزء من متلازمة القصور متعدد الغدد بالاشتراك مع فرط نشاط الدرق لغريف والتهاب الدرق لهاشيموتو وداء أديسون والنمط 1 من الداء السكري والبهاق وداء المبيضات الجلدي المخاطي والعديد من الآفات المناعية الذاتية الأخرى. كما أنه قد يكون شائعاً كقصور جارات درق جراحي لدى المرضى الذي خضعوا لجراحة على الدرق أو جارات الدرق أو الحنجرة وذلك بسبب سلعة عديدة العقيدات أو داء غريف، فرط تصنع جارات الدرق، سرطانة الحنجرة أو المري. ويكون قصور جارات الدرق الجراحي والمناعي الذاتي معاً مسئولين عن الغالبية العظمى من حالات قصور جارات الدرق. وتتضمن الأسباب الأقل شيوعاً الأخرى كلاً من قصور جارات الدرق الخلقي بسبب متلازمة DiGeorge، وقصور جارات الدرق المعزول، وطفرات على مورثة مستقبل الكالسيوم أو مورثة PTH أو مورثة الخلية الدبقية ناقصة B (GCMB). وأخيراً، وفي حالات نادرة، يمكن أن تقوم بعض الآفات الارتشاحية النسيجية مثل سرطان الثدي وداء ويلسون (توضعات النحاس) وداء الهيموكروماتوز (توضعات الحديد) والساركوئيد بتدمير و/أو استبدال نسيج جارات الدرق الطبيعي.

يتم وضع التشخيص بوجود انخفاض كلس الدم المؤين عند شخص لديه تناقص غير متناسب في تركيز الـ PTH في المصل. وبشكل عام، يكون تركيز الفسفور على الحد الأعلى للطبيعي أو مرتفعاً في الواقع، كما تكون تراكيز 1,25(OH)2D مرتفعة في البلاسما (راجع الفصل 72 لمعرفة الفيزيولوجية المستبطنة).

يعتبر حقن الـ PTH تحت الجلد معالجة فعالة وحيدة لقصور جارات الدرق. ورغم القدرة على إجراء ذلك بنجاح في التجارب

**الجدول 73-2. التشخيص التفريقي لنقص كلس الدم**

**قصور جارات الدرق الكاذب**
جراحي
مجهول السبب/مناعي ذاتي
آفات ارتشاحية:
داء ويلسون (النحاس)
داء الهيماكروماتوز
الساركوئيد
انتقالات سرطانية (الثدي)
خلقية:
معزول/متقطع
متلازمة DiGeorge
لدى أم مصابة بفرط نشاط جارات الدرق
وراثية:
مرتبطة بالجنس
طفرات تفعيل مستقبل الكالسيوم في الغدة جارات الدرق
طفرات ببتيد الإشارة لـ PTH
طفرة GCMB
**قصور جارات الدرق الكاذب**
النمط Ia: مقاومة متعددة للهرمون، الحثل العظمي الموروث لألبرايت
النمط Ib: مقاومة الـ PTH دون شذوذات أخرى
النمط Ic: مقاومة نوعية لـ PTH تنجم؟ عن ضعف في تحت الوحدة الهادمة لمعقد PTH- المستقبل
النمط II: مقاومة نوعية للـPTH، بعد المستقبل/ ضعف الأدينلات سيكلاز، غير واضح
**آفات الفيتامين د**
غياب التعرض لأشعة الشمس
عوز الفيتامين د
سوء امتصاص الدسم
الخرع المعتمد على الفيتامين د
عوز 1-ألفا- هيدروكسيلاز الكلوي
ضعف مستقبل 1-25 الفيتامين د.
(القصور الكلوي المزمن)
(القصور الكبدي)

**نقص ألبومين الدم**
**الخمج**
**فرط وعوز مغنزيوم الدم**
**التشكل العظمي السريع**
متلازمة العظم الجائع بعد استئصال الدرق أو جارات الدرق
الانتقالات البانية للعظم
المعالجة بالفيتامين د لتلين العظام/الخرع
**فرط فوسفات الدم**
أذية الهرس/ انحلال العضلات المخططة
القصور الكلوي
الانحلال الورمي
إعطاء PO4 بإفراط (فموي، وريدي، بالحقن)
**الأدوية:**
الميترامايسين / البليكامايسين
البيسفوسفونات
الكالسيتونين
الفلورايد
الـ EDTA
السترات
المادة الظليلة الوريدية
الفوسكارنيت
**التهاب المعثكلة**
نقص ألبومين الدم
نقص مغنزيوم الدم
تشكل رغوة الكالسيوم

**السريرية، إلا أن الـ PTH غير متوافر لهذا الاستطباب. لذلك يتم توجيه المعالجة بشكل رئيسي نحو زيادة امتصاص الكالسيوم معوياً عبر استخدام جرعات عالية من الكالسيوم (حوالي 2000 ملغ/يوم)، بالاشتراك مع الفيتامين د (في الحالة النموذجية، يتم إعطاء جرعات عالية من الفيتامين د2 ضمن المجال 50000-200000 وحدة دولية /يوم) أو الشكل الفعال من الفيتامين د D 1,25(OH)2 بجرعة تعويضية طبيعية (0.25-0.75 مكغ/يوم). ويكون الهدف هو إحداث فرط امتصاص معوي فعال للكالسيوم بحيث يتغلب على قدرة الكلية على إطراحه. ورغم أن هذه هي المعالجة الوحيدة التي يمكن الدفاع عنها، إلا أنها تحمل خطورة تحريض فرط كلس فعال في البول وبالتالي حدوث الحصيات الكلوية والتكلس الكلوي. وبالاعتماد على ذلك، يجب إجراء قياس مستمر ومنتظم لكالسيوم البول. والحد ما أمكن من فرط كلسيوم البول. ويعني ذلك بشكل عام الحفاظ على مستوى الكالسيوم في المصل ضمن مجال الحد الأدنى للطبيعي (حوالي 8.5-9 ملغ/دل). وفي بعض الحالات، قد يكون الكالسيوم والفيتامين د لوحدهما غير فعالين، أو قد يؤديا إلى فرط كالسيوم البول. في مثل هذه الحالات، قد يكون إضافة مدر تيازيدي (مثل هيدرو كلور تيازيد الذي يحرض عود امتصاص الكالسيوم كلوياً) فعالاً جداً في منع فرط كلس البول مع رفع كلس الدم بنفس الوقت.**

## قصور جارات الدرق الكاذب

**يشير قصور جارات الدرق الكاذب إلى زمرة من الآفات التي تكتسب بشكل مجمل مقاومة لتأثيرات الـ PTH. وفي معظم الحالات تكون ناجمة عن أنماط مختلفة من الطفرات غير المفعلة في الإشارة التي تنتج البروتين Gs-α. قد يكون المرضى مقاومين لـ PTH فقط، أو مقاومين لهرمونات ببتيدية متعددة؛ بما فيها الهرمون الحاث للدرق (مع قصور درقي) أو الهرمون المحرض لنمو الجريب والهرمون اللوتيئيني (مع قصور منسلي) ويترافق النمط الأكثر شيوعاً من المتلازمة (النمط Ia) مع مقاومة هرمونية متعددة ونمط شكلي يسمى الحثل العظمي الموروث لألبرايت، والذي يتضمن قامة قصيرة، وقصر طول المشط الرابع والخامس في اليد والقدم، والبدانة والتخلف العقلي والتكلسات تحت الجلد، وبقع القهوة بحليب café au lait. وحيث أن**

المرض وراثي، غالباً ما تكون هنالك قصة عائلية واضحة لهذا النمط الشكلي، وكذلك قصة عائلية لنقص كلس الدم و/أو الاختلاجات.

من الناحية الكيماوية الحيوية، يكون هؤلاء المرضى مشابهين لمرضى قصور جارات الدرق، حيث يتظاهرون بنقص كلس الدم وفرط فوسفات الدم. يتم وضع التشخيص بملاحظة وجود ارتفاع في الـ PTH الجائل في الدوران لدى مريض يظهر نقص كلس الدم مع فرط فوسفات الدم، والذين يتم استبعاد الأسباب الأخرى لنقص كلس الدم وقصور جارات الدرق الثانوي لديهم. يمكن تأكيد التشخيص بتسريب PTH وملاحظة عدم حدوث الاستجابة الطبيعية في كلس الدم وفوسفات البول.

تكون المعالجة مشابهة لمعالجة قصور جارات الدرق.

## آفات الفيتامين د

إن الفيتامين د الفعال 1,25(OH)2D يعتبر ضرورياً لامتصاص الكالسيوم من الأمعاء. ويحتاج تفعيل الفيتامين د إلى وجود مستويات كافية من الفيتامين د في الطعام أو من التعرض لأشعة الشمس، مع وجود أمعاء سليمة يتم عبرها امتصاص الفيتامين د والكالسيوم، ووجود كبد سليم ليتم تحويل الفيتامين د إلى 25-هيدروكسي فيتامين د، ووجود كلية سليمة لقلب 25 هيدروكسي فيتامين د إلى 1,25(OH)2D (راجع الفصل 72). لذلك من الشائع حدوث نقص كلس الدم وتلين العظام أو الخرع (راجع الفصل 74) في الحالات التي تترافق باضطراب واحد أو أكثر من هذه الخطوات. وبشكل خاص، تؤدي متلازمات سوء الامتصاص (مثل متلازمة الأمعاء القصيرة والداء الزلاقي sprue) إلى نقص كلس الدم كنتيجة لسوء امتصاص الكالسيوم والفيتامين د. كما أن آفات الكبد المزمنة (خاصة التشمع الكبدي الصفراوي) تؤدي إلى نقص كلس الدم وتلين العظام. كذلك، يؤدي القصور الكلوي المزمن إلى فشل إنتاج 1,25(OH)2D، مع تناقص في مستويات كلس الدم وامتصاص غير كافٍ للكلس في الأمعاء. تحتوي الحمية الطعامية المعتادة على القليل من جهة الفيتامين د. وبالرغم من أن الحميات الغربية تزود بالفيتامين د عن طريق الحليب وعديدات الفيتامين، إلا أن الوجبات التي لا تحتوي على الحليب أو تحتوي على الحليب الإنساني أو حليب الماشية غير المعيض تكون وجبات ناقصة الفيتامين د. إن التعرض العادي لأشعة الشمس يمكن أن يؤمن وفرة من الفيتامين د ويعوض الحاجة إليه غذائياً. لكن، في الحالات التي يكون فيها كلاً من التعرض للشمس والوارد الطعامي من الفيتامين د ضعيفين (المناخات الغائمة، ارتداء الكثير من الثياب أو تغطية الجسم، التمريض طويل الأمد، والحمية المعتادة للشاي والتوست عند المسنين)، يكون عوز الفيتامين د شائعاً جداً.

توجد متلازمات وراثية خاصة تحدث فيها طفرات على أنزيم 1-ألفا-هيدروكسيلاز الفيتامين د (النمط I من الخرع المعتمد على الفيتامين د) أو طفرات على مستقبل الفيتامين د (النمط II من الخرع المعتمد على الفيتامين د). يظهر المرضى المصابين درجات شديدة من نقص كلس الدم، والبهاق، والخرع الشديد والشذوذات السنية، ويكون من السهل تمييزها إذا تم وضع هذا التشخيص بعين الاعتبار.

أخيراً، يمكن للمعالجة طويلة الأمد عالية الجرعة بمضادات الاختلاج مثل الفينيتوئين أو الفينوباربيتال أو مشتقاتهما أن تؤدي إلى نقص كلس الدم وتلين العظام.

## نقص ألبومين الدم

يؤدي التناقص في ألبومين المصل (كما يشاهد في مرضى الحروق والمتلازمة النفروزية وسوء التغذية والتشمع) إلى تناقص في مستوى كلس الدم الكلي دون تناقص الكالسيوم المؤين في الدم. بالطبع يمكن لهذه الاضطرابات أن تترافق مع حالات أخرى تؤدي إلى تناقص حقيقي في كالسيوم الدم المؤين أيضاً. هنالك العديد من المعادلات الموجودة لتصحيح الكالسيوم الكلي مع الألبومين، لكن لا يعتبر أي منها دقيق تماماً. لذلك، من المهم قياس الكالسيوم المؤين لوحده إذا كانت هنالك رغبة لمعرفة تركيز الكالسيوم المؤين الحقيقي في المصل.

## الخمج

يمكن للانتان بسلبيات الغرام وإيجابيات الغرام أن يترافق مع نقص كلس الدم الذي يكون خفيفاً عادة. وما تزال الآلية غير مفهومة. ويبدو أن نقص كلس الدم الحادث في سياق الخمج يعطي إنذاراً غير ملائم بشكل خاص.

## فرط مغنزيوم الدم

يشكل المغنزيوم شاردة إيجابية ثنائية التكافؤ، مثل الكالسيوم، وقد يحاكي بتراكيز عالية جداً تأثيرات الكالسيوم في كبح PTH، ويؤدي بذلك إلى نمط وظيفي من قصور جارات الدرق ونقص كلس الدم. ويعتبر ذلك نادراً في الممارسة، ويشاهد بشكل نموذجي لدى مرضى فرط مغنزيوم الدم الشديد (تراكيز المغنزيوم في الدم ضمن مجال 10 ملغ/دل) الناجم عن القصور الكلوي أو تناول مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم، أو بعد معالجة الإرجاج لدى الحوامل بجرعات عالية من المغنزيوم الوريدي.

## عوز مغنزيوم الدم

يعتبر عوز مغنزيوم الدم واحداً من أكثر أسباب نقص كلس الدم شيوعاً. وغالباً ما يشاهد لدى مرضى الكحولية وسوء التغذية والمعالجة بالسيسبلاتين للسرطان ومتلازمة سوء الامتصاص المعوي. يؤدي عوز مغنزيوم الدم إلى تثبيط إفراز PTH (يحتاج إفراز PTH إلى ATPase المغنزيوم) وإلى منع التأثيرات الكلسية للـ PTH على الكلية والهيكل العظمي. بالتالي يؤدي عوز مغنزيوم الدم إلى شكل وظيفي من قصور جارات الدرق بالإضافة إلى مقاومة الـ PTH. تكون المعالجة واضحة وجلية، وهي تعويض المغنزيوم. يؤدي ذلك إلى تصحيح المتلازمة خلال دقائق - ساعات. إلا آن الواقع السريري هو أن هذه المتلازمة الشائعة كثيراً ما يتم تناسيها ومعالجة الحالة بشكل خاطئ بإعطاء الكالسيوم الوريدي أو الفيتامين د، والذي يكون تصرفاً غير ضروري وغير فعال ما لم يتم تصحيح نقص مغنزيوم الدم

## التشكل العظمي السريع

إن زيادة معدلات التمعدن العظمي بشكل غير متناسب مع معدل الارتشاف العظمي سوف يؤدي إلى دخول الكالسيوم الصرف إلى داخل الهيكل العظمي، وإذا كانت معدلات الدخول عالية، يحدث نقص في كلس الدم. يحدث ذلك في العديد من الحالات السريرية. وإحدى هذه الحالات نذكر متلازمة العظم الجائعhungry bone syndrome التي تتلو استئصال جارات الدرق. وفي هذه المتلازمة يخضع مريض مصاب عادة بـ HPTثانوي أو بدئي شديد إلى عملية استئصال جارات الدرق. قبيل العملية، تكون مستويات التحول العظمي (كلاً من الارتشاف والتشكيل) عالية جداً لكنها تكون مجتمعة بشكل متناسق. وبعد الجراحة، ينخفض معدل الارتشاف العظمي بكاسرات العظم بشكل مفاجئ مع تناقص مستويات PTH، في حين يبقى مستوى التشكيل

العظمي والتمعدن على حاله كما هو قبيل الجراحة وذلك لفترة أيام أو أسبوع أو حتى أكثر (راجع الفصل 72 لمعرفة الآليات). وبسبب عدم التوازن الحاد الحادث بعد الجراحة، يصبح الهيكل العظمي "حوضاً" للكالسيوم ويتحرض نقص كلس الدم. يحدث مثال آخر على هذه الظاهرة عند مرضى عوز الفيتامين د الذين يتظاهرون بدرجة شديدة من تلين العظام أو الخرع ومقادير كبيرة من القسم العظماني غير المتمعدن. عندما يتم علاج هؤلاء المرضى بالفيتامين د، يؤدي ذلك إلى حدوث تمعدن سريع للقسم العظماني غير المتمعدن، ويصبح الهيكل العظمي مرة أخرى "حوضاً" للكالسيوم ويتحرض نقص كلس الدم. وآخر مثال على التشكل العظمي السريع الذي يؤدي إلى نقص كلس الدم يلاحظ في سياق الانتقالات العظمية البانية للعظم الشديدة، كما يحدث في سرطان الموثةأو سرطان الثدي، وأحياناً أنماط أخرى من الخباثة.

### فرط فوسفات الدم

إن الاضطرابات التي تؤدي إلى فرط فوسفات الدم (راجع قسم فرط فوسفات الدم لاحقاً) يمكن أن تؤدي إلى حدوث نقص كلس الدم نتيجة لتجاوز نتاج الانحلال الكلسي-الفوسفاتي في المصل. وتتضمن الأمثلة على آفات يمكن أن تسبب نوعاً من فرط فوسفات الدم الشديد المكتسب كلاً من أذيات الهرس (الانحلال العضلي المخطط) والقصور الكلوي ومتلازمة الانحلال الورمي .tumor lysis sy. وقد يشاهد نقص فوسفات الدم الشديد أيضاً بعد تناول مقادير كبيرة من المسهلات الحاوية على الفوسفات أثناء التحضير لتنظير الكولون، وبعد التمزق غير المتعمد للمستقيم أثناء إعطاء الحقن الشرجية الفوسفاتية، وبعد الإعطاء الحماسي الزائد للفوسفات عبر الوريد. وفي جميع هذه الأمثلة، يكون بدء فرط فوسفات الدم مخاتلاً نسبياً. ويكون نقص كلس الدم فورياً وشديداً. وغالباً ما تكون الاختلاجات هي أول ملاحظة ضمن هذا التسلسل. يتم العلاج عبر خفض فوسفات المصل بأية طريقة ضرورية. ويجب تجنب إعطاء الكالسيوم وريدياً لأنه قد يتوضع بسهولة ضمن الأنسجة الرخوة.

### الأدوية

هنالك أدوية معينة قد تسبب نقص كلس الدم. وتتضمن الأدوية التي تستخدم في معالجة فرط كلس الدم (مثل الميترامايسين = البليكامايسين) والبيسفوسفونات (مثل الباميدرونات والزوليدرونات) والكالسيتونين. لا يعتبر نقص كلس الدم المحدث بهذه الأدوية شائعاً لكنه قد يحدث. إن الانسمام بالفلورايد بسبب تناول فلورايد الصوديوم أو استنشاق غازات التخدير الحاوية على الفلورايد أو شرب الماء الملوث بالفلورايد يمكن أن يحدث نقص في كلس الدم. يعتبر حمض الإيتيلين دي أمينو تترا أسيتات لاقطاً للكالسيوم ويسبب نقص كلس الدم إذا تم تسريبه وريدياً. كذلك يعتبر السترات (كما يستخدم في حفظ الدم مع السترات في وحدات الدم المعدة للنقل) لاقطاً للكالسيوم وقد يسبب نقصاً في كلس الدم في سياق نقل الدم بحجوم كبيرة. كذلك تؤدي المواد الظليلة الشعاعية الوريدية إلى حدوث نقص كلس الدم، وأيضاً الدواء المقاوم للفطور المسمى فوسكارنت Foscarnet.

### التهاب المعثكلة

يؤدي التهاب المعثكلة بشكل شائع إلى حدوث نقص كلس الدم. والآلية الكلاسيكية هنا هي تشكل صوابين الحموض الدسمة الخالية من الكالسيوم، وذلك حسب السيناريو التالي. يحدث التهاب المعثكلة، ويؤدي إلى تحرير الليباز إلى المسافة خلف البريتوان والبريتوان، مما يؤدي إلى هضم ذاتي للشحم خلف البريتوان والشحم الثربي. يؤدي ذلك إلى تحرير الحموض الدسمة الحرة مثل البالميتات واللينوليت والسترات من مخازن الشحوم الثلاثية، وهذه الشوارد ذات الشحنة السلبية تقوم بالارتباط بشكل وثيق (لقط) مع الكالسيوم في السائل خارج الخلايا. يؤدي ذلك إلى تشكيل أملاح الحموض الدسمة الخالية من الكالسيوم غير المنحلة في المسافة خلف البريتوان، واستنزاف سريع للكالسيوم خارج الخلايا، مما يؤدي إلى نقص كلس الدم. يعتبر هذا التسلسل عكوساً عبر تسريب الكالسيوم، ويزول لوحده عند تحسن التهاب المعثكلة. يعتبر نقص كلس الدم مؤشراً لسوء الإنذار لدى مرضى التهاب المعثكلة. ومن الضروري أن نتذكر وجود أسباب أخرى لنقص كلس الدم لدى مرضى التهاب المعثكلة، وتتضمن نقص ألبومين الدم ونقص مغنزيوم الدم وعوز الفيتامين د ويجب استبعاد كل حالة منها بشكل منفرد.

## فرط فوسفات الدم

### الأعراض والعلامات

لا توجد علامات نوعية لفرط فوسفات الدم بحد ذاتها. ويتم تمييزها عادة صدفة أثناء إجراء مسح مخبري روتيني، أو نتيجة لحدوث نقص كلس الدم (كما شاهدنا في القسم السابق).

### الفيزيولوجيا الإمراضية

يتطور فرط فوسفات الدم نتيجة لآليتين عامتين. الأولى هي الحمل الزائد من الفوسفات ضمن السائل خارج الخلايا، والذي يتم تسليمه عبر الأنبوب الهضمي أو بتأثير دوائي أو عبر مصادر داخلية المنشأ مثل العضلات أو الأورام. أما الثانية فهي عدم القدرة على طرح الفوسفات، كما يحدث في القصور الكلوي (الحاد أو المزمن). وكما ذكرنا في الفصل 72، تحتوي جميع الأغذية المعتدلة بشكل أساسي على الفوسفات، لذلك فإن جميع الأنظمة الغذائية تقريباً سوف تكون حاوية على مقادير وافرة من الفوسفات. وفي الحالة العادية يمكن تصفية هذه المقادير بسهولة عبر الكلية السليمة، لكن هذه القدرة تزول مع انخفاض معدل الرشح الكبي إلى أقل من 20-30 ملغ/دل تقريباً.

### التشخيص التفريقي

يظهر التشخيص التفريقي لفرط فوسفات الدم في الجدول 73-3.

#### فرط صنعي في فوسفات الدم

قد يحدث فرط فوسفات الدم بشكل صنعي نتيجة للانحلال الدموي في الأنابيب الجامعة للبول. تعتبر الكريات الحمراء (مثل بقية الخلايا) غنية بالفوسفات، وإذا سمح لها بالبقاء لفترات طويلة ضمن حرارة الغرفة، أو إذا تم الحصول على الدم بشكل سريع أو عبر إبرة في نقي العظم، سوف تنحل وتحرر مكوناتها إلى داخل المصل الطبيعي، والذي يظهر بشكل فرط فوسفات الدم. إن إحدى الميزات هنا أن نفس الظاهرة تحدث مع البوتاسيوم، لذلك إن حدوث زيادة غير مفسرة في فوسفات الدم وبوتاسيوم الدم يجب أن تسترعي الانتباه وتدفع إلى الحصول على عينة طازجة من أجل القياس الفوري والمتكرر لفوسفات المصل.

| الجدول 73-3. أسباب فرط فوسفات الدم |
|---|
| **صنعية** |
| انحلال الدم |
| **زيادة الوارد الهضمي** |
| الحقن الشرجية المستقيمية |
| المسهلات الفموية الصودية الفوسفاتية |
| النزف الهضمي |
| **تحميل الفوسفات بالتسريب الوريدي** |
| K-Phos |
| نقل الدم |
| **تحميل الفوسفات داخلي المنشأ** |
| متلازمة الانحلال الورمي |
| أذية السحق / انحلال العضلات المخططة |
| الانحلال الدموي |
| **تناقص التصفية الكلوية** |
| القصور الكلوي الحاد أو المزمن |
| قصور جارات الدرق |
| ضخامة النهايات |
| التكلسات الورمية |

## زيادة الوارد الهضمي

قد يحدث فرط فوسفات الدم لدى المرضى الذين يتلقون مقادير عالية من الفوسفات فموياً. وفي دراسة حديثة تبين أن معظم حالات نقص كلس الدم كانت ناجمة عن فرط فوسفات الدم التالي لإعطاء المسهلات الحاوية على الفوسفات تحضيراً لتنظير الكولون. وهنالك سبب غير متوقع آخر لهذه الظاهرة هو التمزق غير المقصود للمستقيم خلال إعطاء حقنة مستقيمية صودية - فوسفاتية، مع مرور مقادير عالية من الفوسفات مباشرة إلى جوف البريتوان، والتي تمتص منه بسرعة. في النهاية، قد يحدث فرط فوسفات الدم مرافقاً للنزف الهضمي العلوي من قرحات أو التهاب معدة والذي يؤمن حملاً كبيراً من الفوسفات من مصدر هضمي.

## تحميل الفوسفات بالتسريب الوريدي

يمكن أن يتم إعطاء مقادير عالية من الفوسفات كجزء من وسائل لملء البوتاسيوم، باستخدام مستحضرات فوسفات البوتاسيوم. وما يبدو أنه مقادير علاجية تافهة من البوتاسيوم (20-40 ميلي مكافئ من فوسفات البوتاسيوم) يحتوي في الواقع على مقادير عالية من الفوسفات، وقد يؤدي إلى فرط فوسفات شديد في الدم مع نقص كالسيوم الدم (راجع الفصل 72). هنالك وسيلة أخرى لإعطاء الفوسفات وريدياً تتم عبر نقل الكريات الدموية الحمراء، والتي تنحل وتحرر مخازنها الوافرة بالفوسفات.

## تحميل الفوسفات داخلي المنشأ

قد يحدث فرط فوسفات الدم نتيجة لتدمير مقادير كبيرة من النسج. ويتجلى ذلك في ثلاثة أوضاع. الأول هو متلازمة الانحلال الورمي، والتي يمكن تمثيلها بحالة لمفوما بوركيت كبيرة ذات استجابة فورية للمعالجة الكيماوية والتي تؤدي إلى موت خلوي كثيف. أما الظاهرة الثانية فهي انحلال العضلات المخططة الحاد الناجم عن أذية الهرس أو الإدمان على المخدرات، والذي يؤدي إلى تحرر كتلي للفوسفات من داخل الخلايا العضلية الهيكلية. ويتجلى المثال الثالث بالانحلال الدموي الشديد الناجم عن أسباب مناعية ذاتية أو عدم توافق الزمر الدموية. وفي جميع هذه الحالات، يتم تسليم حمل كبير من الفوسفات إلى السائل خارج الخلايا، وكذلك يتم تحرير جزيئات أخرى سامة كلوياً مثل الخضاب الدموي والغلوبين العضلي وحمض البول، والتي تنقص من قدرة الكلية على تصفية الحمل الكبير من الفوسفات. ويعتبر ذلك تشاركاً مميتاً بشكل فعال، حيث يؤدي إلى قصور كلوي مع نقص كلس الدم والاختلاجات وأحياناً، الموت.

## تناقص التصفية الكلوية

كما يلاحظ في الفصل 72، تعتبر التصفية الكلوية للفوسفات هي الآلية الرئيسية في الحفاظ على استقرار حركيات الفوسفات. وبالتالي لا يعتبر من المفاجئ أن آفات الكلية تؤدي إلى فرط فوسفات الدم. ويتضمن ذلك كلاً من الأشكال الحادة والمزمنة للقصور الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، تحدث اضطرابات كلوية وظيفية يمكن أن تؤدي إلى فرط فوسفات الدم. أولاً، وبسبب أن الـ PTH يمنع عود امتصاص الفوسفات في النفرون القريب، يترافق قصور جارات الدرق غالباً مع مستويات للفسفور في الفصل تكون على الحد الأعلى للطبيعي أو مرتفعة في الواقع. ثانياً، تترافق ضخامة النهايات مع فرط في فوسفات الدم. وما تزال آليات ذلك غير مفهومة بشكل كامل، لكن يبدو أنها ذات منشأ كلوي. هنالك حالة تدعى التكلس الورمي tumoral calcinosis، تتميز بضعف واضح ونوعي في قدرة الكلية على تصفية الفوسفات، وتؤدي إلى فرط فوسفات الدم المزمن وتراكم أملاح فوسفات الكالسيوم حول المفاصل الكبيرة في الهيكل العظمي. أخيراً، يتميز الأطفال (خاصة المراهقين منهم) بتراكيز أعلى لفوسفات المصل لديهم مقارنة مع البالغين.

# نقص فوسفات الدم

## الأعراض والعلامات

كما ذكرنا في الفصل 72، تساهم الفوسفات في عدد كبير من العمليات الخلوية، بدءاً من تركيب وتضاعف DNA، إلى تكوين الطاقة واستخدامها، إلى قنص وتسليم الأكسجين من قبل الكريات الحمر، إلى الحفاظ على ثباتية الأكسدة والإرجاع واستقرارها في كل خلية في الجسم. لذلك تعتبر علامات استنزاف الفوسفات علامات منتشرة وغير نوعية، وغالباً ما تكون مهددة للحياة. وقد يتضمن ذلك الحاجة إلى جهاز التنفس الاصطناعي، وقصور القلب الاحتقاني، والسبات، وهبوط الضغط، والضعف والدعث المعممين. وحيث أن الأعراض والعلامات تكون غير نوعية، لذلك غالباً ما تلتبس مع أسباب أخرى، وقد تبقى الحالة دون علاج. تحدث هذه الحالة بشكل نموذجي في وحدات العناية المركزة ICU، والتي تكون التغذية الفموية فيها غير موجودة وإعاضة الفوسفات الوريدي غير كافية، والتي يؤدي إعطاء المدرات وتسريع تسريب المحلول الملحي فيها إلى تسريع فقدان الفوسفات كلوياً. يمكن أن تؤدي المعالجة المناسبة إلى إحداث نتائج مروعة، حيث ينتقل المرضى فجأة من حالة احتضار إلى القدرة على المشي ونزع التبيب والإدراك.

يؤدي عوز فوسفات الدم المزمن إلى اضطرابات في التمعدن الهيكلي. وهي ظاهرة تسمى الخرع rickets عند الأطفال أو تلين العظام

osteomalacia عند البالغين. تتظاهر هذه المتلازمات بالضعف والألم العظمي وتقوس العظام الطويلة وكسور أو كسور كاذبة (راجع الفصل 74).

## التشخيص التفريقي

يمكن تقسيم هذه الآفات إلى نقص فوسفات الدم الناجم عن عدم كفاية الوارد، أو عن فرط الضياع الكلوي، أو فرط القنص العظمي، أو تسريب الفوسفات من السائل خارج الخلوي إلى داخل الخلايا (الجدول 73-4). وقد تم مناقشة ذلك بشكل فردي لاحقاً. من وجهة نظر تشخيصية، يعتبر من المهم جداً قياس TmP، كما وصف في الفصل 72، لأن ذلك يسمح بالتحديد السريع لصنف نقص فوسفات الدم الذي نواجهه.

### عدم كفاية الوارد من PO4

تترافق هذه الاضطرابات مع ارتفاع TmP. وحيث أن جميع الأطعمة تكون غنية بالفوسفات، من الصعب جداً حدوث نقص الفوسفات بسبب عدم كفاية الوارد الغذائي. لكن، يمكن أن يحدث ذلك في سياق الحرمان الشديد من الحريرات. وتتضمن الأمثلة على ذلك كلاً من القمه العصبي anorexia nervosa، ومعسكرات أسرى الحرب ومتلازمات سوء الامتصاص malabsorption والكحولية المزمنة. في الاضطرابات الثلاثة الأولى، يكون هنالك نقص في الوارد من الحريرات، وبالتالي يكون هنالك القليل من الفوسفات. أما في الكحولية فقد يكون الوارد من الحريرات مرتفعاً. لكن الكحول يكون خالياً من الفوسفات. في النهاية، قد يؤدي استخدام مضادات الحموضة الرابطة للفوسفات (مثل هلامات هيدروكسيد الألمنيوم) إلى حدوث عوز شديد في الفوسفات، وبالتالي نقص فوسفات الدم وتلين العظام.

| الجدول 73-4. أسباب نقص فوسفات الدم |
|---|
| **عدم كفاية الوارد من PO4** |
| الصيام |
| سوء الامتصاص |
| استخدام مضادات الحموضة الرابطة للفوسفات |
| الكحولية |
| **زيادة فقدان PO4 كلويا** |
| فرط نشاط جارات الدرق الأولي والثانوي والثالثي |
| فرط كلس الدم الخلطي بسبب الخباثة (البروتين المرتبط بهرمون جارات الدرق). |
| المدرات، الكالسيتونين |
| الخرع ناقص الفوسفات المرتبط بالجنس |
| الخرع ناقص الفوسفات الوراثي الجسمي القاهر |
| تلين العظام من منشأ ورمي |
| متلازمة فانكوني |
| الكحولية |
| **زيادة التمعدن الهيكلي** |
| متلازمة العظم الجائع بعد استئصال جارات الدرق |
| الانتقالات البانية للعظم |
| الخرع / تلين العظام الشافي |
| **تسريب الـ PO4 إلى السائل خارج الخلايا** |
| الشفاء من الحماض الاستقلابي |
| القلاء التنفسي |
| إعادة التغذية بعد الصيام، الغلوكوز الوريدي |

### زيادة فقدان PO4 كلوياً

تترافق هذه الآفات مع TmP منخفض. يؤدي الـ PTH إلى بيلة فوسفاتية، وبالتالي تترافق جميع أنماط HPT مع نقص فوسفات الدم، طالما كانت الوظيفة الكلوية طبيعية. ويطبق ذلك بشكل خاص على HPT البدئي، لكنه يكون أقل تطبيقاً على الـ HPT الثانوي، خاصة الحادث في سياق سوء امتصاص الكالسيوم والفيتامين د. وفي الواقع، قد يكون انخفاض مستوى الفوسفات في الدم العلامة الأولى والوحيدة الظاهرة لعوز الفيتامين د الشديد. وحسب خبرة المؤلف، كان ذلك سبباً في تشخيص داء السبرو الزلاقي لدى حالات غير مشتبهة في مناسبات عديدة.

إن البروتين المرتبط بالـ PTH يسبب أيضاً بيلة فوسفاتية، مثل الـ PTH، وغالباً ما يؤدي ذلك إلى حدوث نقص فوسفات الدم بشكل شائع لدى مرضى فرط كلس الدم الخلطي التالي للخباثة، ما دامت الوظيفة الكلوية سليمة لديهم. وغالباً ما يصبح هؤلاء المرضى أكثر نقصاً لفوسفات الدم عند قبولهم في المشفى، وذلك نتيجة لتسريب المحلول الملحي، وإعطاء المدرات، وعدم كفاية الوارد الغذائي الفموي أو الوريدي من الفوسفات.

تعتبر بعض الأدوية مثل الكالسيتونين والمدرات التيازيدية ومدرات العروة عوامل مسببة للبيلة الفوسفاتية بشكل فعال. وسوف يؤدي استخدامها دون تعويض الفوسفات إلى نقص فوسفات الدم. ويدخل الإيتانول أيضاً ضمن هذا التصنيف.

يوجد بعض الآفات الوراثية المعينة التي يمكن أن تؤدي إلى ضياع شديد للفوسفات عبر الكلية (راجع الفصل 74). وتتضمن نقص فوسفات الدم المرتبط بالجنس XLH (ويسمى أيضاً الخرع المقاوم للفيتامين د)، والخرع ناقص الفوسفات الجسمي القاهر (ADHR). وفي هذا الأخير، تبدو الآفة ناجمة عن فرط إنتاج عامل نمو مصورات الليف ـ 23 (FGF-23)، والذي كان يسمى لفترة طويلة الفوسفاتونين (راجع الفصل 72). أما في النمط الأول (XLH)، فيكون السبب هو طفرة غير مفعلة على مورثة PHEX، والتي تعطي شفرة لأنزيم البروتياز خارج الخلوي. وتوجد متلازمة أخرى مضيعة للفوسفات كلوياً هي تلين العظام ذو المنشأ الورمي، والذي يسمى أيضاً تلين العظام المحدث ورمياً. ويعتقد حالياً بأن هذه الآفة (مثل ADHR) تكون ناجمة عن فرط إنتاج FGF-23، والذي ينجم في هذه الحالة عن أورام ميزانشيمية خفية مثل الهيمانجيوبيريسايتوما.

إن الآفات الكلوية الأنبوبية القريبة الوراثية أو المكتسبة (مثل متلازمة فانكوني) يمكن أن تؤدي إلى نقص فوسفات الدم كنتيجة لضياع الفوسفات كلوياً.

### زيادة التمعدن الهيكلي

في الحالات الاستقلابية التي يكون فيها معدل التشكل العظمي (أو بالأخص التمعدن العظمي) مرتفعاً بالنسبة إلى معدل الارتشاف العظمي من قبل كاسرات العظم، تدخل مقادير عالية من الفوسفات إلى الهيكل العظمي، مما يؤدي إلى نقص فوسفات الدم. وأحد الأمثلة على ذلك هي متلازمة العظم الجائع التي تحدث بعد استئصال جارات الدرق، كما وصف في قسم نقص كلس الدم سابقاً. وتشمل الأمثلة الأخرى كلاً من الانتقالات البانية للعظم ومعالجة الخرع بعوز الفيتامين د (أو تلين العظام) بالفيتامين د (راجع نقص كلس الدم سابقاً للمزيد من التفاصيل). وفي أي من هذه الحالات، تدخل الفوسفات إلى طور تمعدن القسم العظماني بشكل فوسفات الكالسيوم (هيدروكسي أباتيت)، وتفعل ذلك بمعدلات تعزز نقص فوسفات الدم.

### تسريب الـPO4 إلى السائل خارج الخلايا

قد تتسرب الفوسفات من المصل إلى القسم داخل الخلوي عند ارتفاع درجة pH السائل خارج الخلوي من قيمة منخفضة إلى المستوى الطبيعي، أو من المستوى الطبيعي إلى قيمة مرتفعة. وبالتالي يؤدي الشفاء من الحماض الاستقلابي (مثل الحماض الكيتوني السكري) أو تطور قلاء تنفسي إلى حدوث نقص في فوسفات الدم. إن أحد أكثر الأمثلة المذهلة على هذه الظاهرة هو تسرب الفوسفات إلى داخل الخلايا بعد إعطاء السكر فموياً أو تسريب المحلول السكري حقناً إلى ضحايا المجاعات أو مرضى القمه. يؤدي الأنسولين إلى زيادة معدل قنص الغلوكوز إلى الخلايا وفسفرته التالية إلى الغلوكوز-6-فوسفات. وبالتالي فإن الشخص الذي تكون مخازن الفوسفات لديه فارغة ويعالج بهذه الطريقة سوف يتطور لديه وبشكل مفاجئ حالة عوز فوسفات شديدة في الدم وقد يموت فجأة بسبب قصور تنفسي أو دوراني. وبالتالي، يجب أن يتم إعادة إطعام ضحايا المجاعات ببطء ومع الانتباه إلى كفاية الفوسفات.

## المعالجة

يتم تعويض الفسفور بأفضل وسيلة عبر الطريق الفموي، ويتم إعطاؤه عادة بجرعات مقسمة 2-4 مرات يومياً بمعدل 2000-4000 ملغوم. إن الجرعة التي تتجاوز 1000-2000ملغ /يوم سوف تؤدي إلى حدوث الإسهال في البدء (تستخدم الفوسفات كمسهل)، لكن مع الزيادة التدريجية، يمكن تحمل جرعات أعلى بشكل جيد. ويجب إعطاء الفوسفات الوريدي فقط مع فهم واضح للكميات المعطاة (راجع الفصل 72)، وعند المرضى الذي لا يعتبر الطريق الفموي خياراً موجوداً لديهم. وتكون هنالك ضرورة لإجراء مراقبات لمستوى الفسفور والكالسيوم والكرياتينين في المصل. وقد نحتاج وريدياً إلى جرعات تصل حتى 500-800 ملغ/يوم.

# فرط مغنزيوم الدم

## الأعراض والعلامات

يعتبر فرط مغنزيوم الدم الهام سريرياً أمراً نادراً. وتتجلى الأعراض بالنعاس وعلامات نقص المنعكسات وأحياناً الوهط العصبي العضلي والتنفسي والقلبي الوعائي. كما تؤدي أيضاً إلى نقص كلس الدم (راجع نقص كلس الدم سابقاً). وتشاهد هذه الحالة بشكل أساسي في مناسبتين، القصور الكلوي الشديد المترافق مع إعطاء مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم، وبعد الإعطاء الوريدي لجرعات عالية من سلفات المغنزيوم لمعالجة الإرجاج eclampsia أو ما قبل الإرجاج preeclampsia.

## التشخيص التفريقي

يعتبر التشخيص التفريقي لفرط مغنزيوم الدم مختصراً ويتحدد بآفتين فقط ذكرتا سابقاً (الجدول 73-5). يكثر حدوث فرط مغنزيوم الدم الخفيف لدى مرضى التحال. في حين أن فرط مغنزيوم الدم الشديد يكون أقل شيوعاً في القصور الكلوي ويحدث في سياق القصور الكلوي المترافق مع إعطاء أملاح المغنزيوم فموياً أو وريدياً (كما هو الحال عند استخدام مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم أو رابطات الفوسفات). لكنه يستمر بالحدوث بشكل شائع (لكن قابل للسيطرة) في معالجة الإرجاج حيث يقوم أطباء التوليد بإعطاء جرعات

الجدول 73-5. أسباب فرط ونقص مغنزيوم الدم

| |
|---|
| **فرط مغنزيوم الدم** |
| القصور الكلوي المترافق مع إعطاء مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم |
| إعطاء سلفات المغنزيوم حقناً في مريضات الإرجاج. |
| **نقص مغنزيوم الدم** |
| نقص الوارد: |
| الصيام |
| سوء التغذية |
| الكحولية |
| الإقياء، الشفط عبر الأنبوب الأنفي المعدي. |
| زيادة الضياع الكلوي: |
| المدرات |
| تسريب المحلول الملحي النظامي |
| الألدوستيرونية الثانوية: |
| التشمع |
| قصور القلب الاحتقاني |
| الإدرار الحلولي، فرط سكر الدم |
| السيسبلاتين، مضادات الأميوغليكوزايد، الأمفوتريسين. |
| نقص بوتاسيوم الدم |
| فرط كالسيوم الدم، فرط كالسيوم البول. |
| الآفات الأنبوبية الكربية. |

عالية من سلفات المغنزيوم، وريدياً، للمريضة الحامل المصابة بالإرجاج، مع مراقبة ضغط الدم والمنعكسات. وفي الواقع، تكون نقطة الانتهاء العلاجي هي عندما تتناقص المنعكسات أو تزول.

# نقص مغنزيوم الدم

## الأعراض والعلامات

يعتبر نقص مغنزيوم الدم حالة شائعة جداً، لكن غالباً ما يتم تجاهلها أو نسيانها. كما في نقص فوسفات الدم. يعتبر المغنزيوم شارد أساسية في مجال واسع من العمليات الحيوية، وبالتالي يمكن لنقص مغنزيوم الدم أن يؤدي إلى طيف واسع من الاضطرابات الجهازية (راجع الفصل 72 لمزيد من التفاصيل). قد يؤدي إلى حدوث نقص كلس الدم، وقد يسبب مجموعة واسعة من الأعراض العصبية العضلية أو القلبية الوعائية أو التنفسية. وغالباً ما تحدث هذه الحالات في أجنحة العناية المشددة ICU التي يكون إعطاء المغنزيوم أو الوارد منه فيها غير كافٍ، كما يتم فيها إعطاء المحلول الملحي (الذي يعتبر سبباً لبيلة المغنزيوم) بشكل وريدي مع المدرات. بالإضافة إلى عدم قياس المغنزيوم المصلي فيها أبداً. وتستجيب هذه الحالة بشكل سريع ودراماتيكي إلى تعويض المغنزيوم حقناً.

## التشخيص التفريقي

يظهر التشخيص التفريقي في الجدول 73-5، وقد تمت مناقشته الآن.

### عدم كفاية الوارد:

يكثر حدوث عدم كفاية الوارد من المغنزيوم لدى المرضى الكحوليين وسيئي التغذية بشكل عام. وقد يحدث كجزء من متلازمة سوء امتصاص معوي، كما قد ينجم عن الإقياءات المستمرة أو الشفط

المستمر عبر الأنبوب الأنفي المعدي. وثانية، يعتبر جميع ذلك شائعاً في أجنحة العناية المشددة، وغالباً ما يتم تجاهلها.

## زيادة الإطراح الكلوي

تعتبر زيادة الإطراح الكلوي للمغنزيوم شائعة أيضاً في الممارسة السريرية. حيث تؤدي كلاً من المدرات التيازيدية ومدرات العروة إلى فقدان كلوي للمغنزيوم، كما يملك تسريب المحلول الملحي تأثيراً مماثلاً. وقد يضيع المغنزيوم عبر الكلية أيضاً استجابة للألدوسترون في فرط الألدوسترونية البدئية، لكنه يحدث بشكل أكثر شيوعاً في فرط الألدوسترونية الثانوية المترافقة مع التشمع والاستنزاف الحجمي وقصور القلب الاحتقاني وآفات شائعة أخرى. إن الإدرار الحلولي، الذي يحدث مثلاً في سياق الداء السكري غير المسيطر عليه بشكل جيد، يؤدي إلى فقدان المغنزيوم كلوياً. هنالك بعض الأدوية المعينة السامة كلوياً مثل السيسبلاتين وصادات الأمينوغليكوزايد والأمفوتريسين تؤدي إلى حدوث أذية أنبوبية قريبة وتسبب شكلاً شديداً من ضياع المغنزيوم كلوياً. قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى زيادة ضياع المغنزيوم عبر الكلية، ويعتبر العكس صحيحاً أيضاً. كذلك يؤدي فرط كلس الدم وفرط كلس البول إلى إطراح المغنزيوم كلوياً أيضاً، رغم أن الأسس الخلوية لذلك ما تزال غير مفهومة بشكل كامل. أخيراً، هنالك العديد من الآفات التي تؤدي إلى أذية أنبوبية قريبة، مثل متلازمة فانكوني والتهاب الكلية الخلالي قد تؤدي إلى ضياع المغنزيوم.

## المعالجة

يمكن تعويض المغنزيوم بالحقن العضلي أو الوريدي. وبشكل عام، يحاول تأمين 24-48 ميلي مكافئ /24 ساعة من سلفات المغنزيوم (راجع الفصل 72 لمناقشة الوحدات). كذلك تعتبر أملاح المغنزيوم الفموية (مثل أوكسيد المغنزيوم) متوافرة، لكن من الصعب جداً إعطاء جرعات عالية من المغنزيوم فموياً بسبب التأثيرات المسهلة للمغنزيوم.

# الفصل 74

# آفات العظام الاستقلابية

يستخدم تعبير الآفة الاستقلابية العظمية metabolic bone disease في وصف حشد من الآفات الهيكلية (الجدول 74-1). ومعظم هذه الآفات تترافق مع تناقص الكتلة العظمية. إلا أن البقية لا تترافق مع ذلك. إلى حد ما، يعتبر هذا التعبير غير دقيق. حيث أن العديد من هذه الآفات ليست استقلابية على الإطلاق. بل تملك أسباباً وراثية أو حموية أو أسباب أخرى. لكن يبقى تعبير آفات العظام الاستقلابية مفيداً بشكل شامل في وصف جميع الآفات العظمية المنتشرة. يتضمن هذا التعبير في أوسع معانيه كلاً من داء تخلخل (ترقق) العظام osteoporosis وداء باجيت paget. والذين تمت مناقشتهما بشكل مفصل في الفصل 75 و76 بالترتيب. وقمنا في هذا الفصل بالتركيز على أعضاء أخرى شائعة ضمن هذه العائلة، كما يظهر في الجدول 74-1. وربما أن أهم رسالة يجب تلقيها من هذا الفصل (خلال هذا العصر من النجاح الواسع في قياسات الكثافة العظمية باستخدام قياس الارتشاف بالأشعة السينية ثنائي الطاقة DXA dual-energy x-ray absorptiometry) هي مفهوم أن انخفاض الكتلة العظمية المقاسة بـال DXA لا تعتبر مساوية لتشخيص تخلخل العظام (راجع الفصل 75). ولا يعتبر هذا المفهوم مقبولاً بين أطباء الداخلية أو حتى أطباء التشخيص الشعاعي الذين يجرون هذه القياسات DXA. على سبيل المثال، لا يستطيع ال DXA تحديد فيما إذا كان مريض ما يتظاهر بتناقص الكتلة العظمية نتيجة لتخلخل عظام مقابل تلين العظام أو الورم النقوي العديد. رغم ذلك، ما تزال التقارير الشعاعية لـ DXA تشير بشكل شائع إلى 'تخلخل العظام'. إن أي مريض اكتسب تشخيص تخلخل العظام بواسطة DXA يجب أن يأخذ بعين الاعتبار بشكل تام أحد التشاخيص الأخرى في الجدول 72-1. لذلك، يكون من واجب الطبيب الأولي تحديد فيما إذا كان المريض المصاب بنقص الكتلة العظمية على DXA هو مريض تخلخل عظام أكيد أو فيما إذا كان هنالك في الواقع آفة عظمية استقلابية مميزة.

## التشخيص التفريقي

### الآفة العظمية بفرط نشاط جارات الدرق (التهاب العظم الكيسي الليفي)

ينجم الداء العظمي بفرط نشاط جارات الدرق hyperparathyroid bone disease، أو التهاب العظم الكيسي الليفي osteitits fibrosa scystica (OFC)، عن الارتفاع المزمن في مستويات هرمون جارات الدرق. وقد ينجم هذا بدوره عن فرط نشاط جارات الدرق البدئي الذي قد يكون بسبب ورم غدي أو سرطانة أو فرط تصنع في جارات الدرق، أو عن فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الناجم عن سوء الامتصاص أو عوز الفيتامين د أو القصور الكلوي المزمن. أو عن فرط نشاط جارات الدرق الثالثي في سياق القصور الكلوي. يتميز مرضى فرط نشاط جارات الدرق البدئي والثالثي بحدوث فرط كلس الدم. في حين أن مرضى فرط نشاط جارات الدرق الثانوي هم بالتعريف مرضى أسوياء الكالسيوم أو ناقصي الكالسيوم في الدم. ويكون ارتفاع مستويات PTH شديداً بشكل شائع.

قد يشتكي المرضى من ألم عظمي أو آلام منتشرة ومتواصلة.

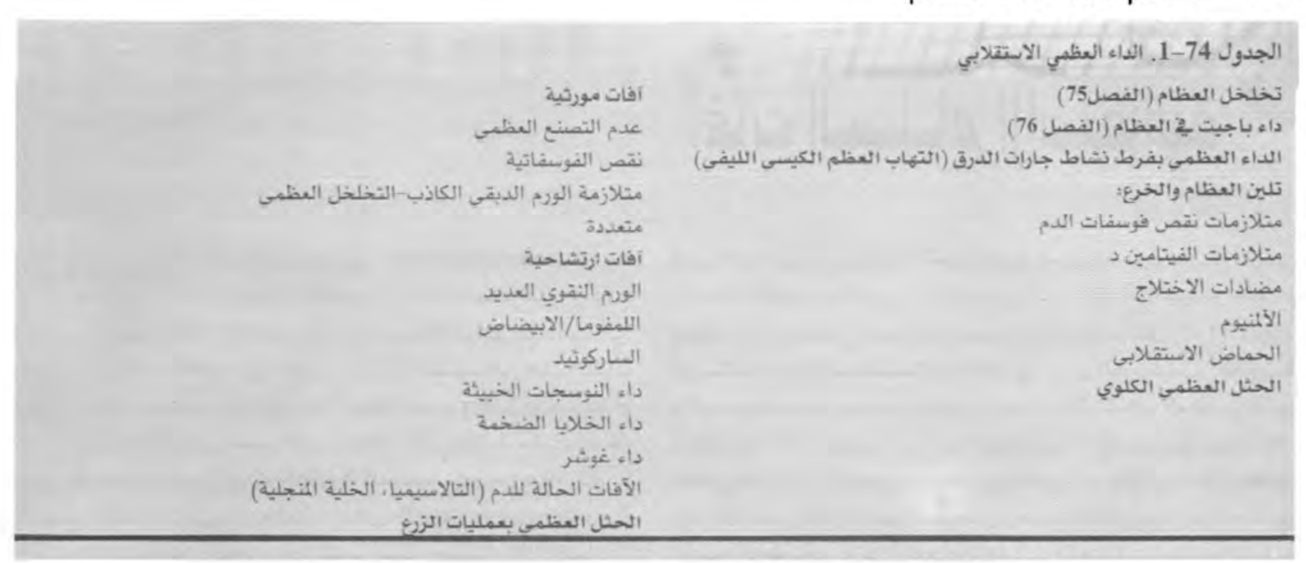
يتميز الداء الهيكلي بعمليات 'تحول سريع' مع زيادة مزدوجة في كل من ارتشاف العظم بكاسرات العظم وتركيب بانيات العظم للقسم العظماني مع تسارع معدلات تمعدن العظم (الشكل 74-1). تزداد معدلات مشعرات التشكل العظمي مثل الفوسفاتاز القلوية والأوستيوكالسين، وكذلك تزداد مشعرات الارتشاف العظمي مثل التيلوببتيد N والهيدروكسي برولين والدي أوكسي بيريدينولينات. تعكس هذه التبدلات على خزعة من عظم غير متكلس، والتي تظهر زيادة في عدد وفعالية كاسرات العظم وبانيات العظم، مع ازدياد مقادير القسم العظماني غير المتمعدن، وتسارع معدلات تمعدن القسم العظماني (تتحدد بالتعليم بالتتراسيكلين)، مع كيسات مجهرية Mmicrocysts في القشر والحويجزات (القسم الكيسي من لفظة OFC) وازدياد أعداد مصورات الليف واللحمة النقوية (القسم الليفي من لفظة OFC).

قد تكون الكثافة العظمية طبيعية عند تقييمها باستخدام DXA. أو قد تكون منخفضة. تشمل العلامات الشعاعية الواسمة للآفة العظمية الشديدة بفرط نشاط جارات الدرق ظهور مظهر 'الملح والفلفل' على القحف، وغؤور القنزعات tufts في السلاميات الانتهائية والقسم القاصي من الترقوة، والارتشاف تحت السمحاقي للوجه الوحشي للقشر في السلاميات الثانية، و'أورام براون' (تجمعات حقيقية من كاسرات العظم التي تنتج آفات انحلالية واضحة) في الحوض والعظام الطويلة (الشكل 74-2). تختفي كل هذه العلامات الشعاعية مع استئصال جارات الدرق، وتزداد الكتلة العظمية بسرعة وبشكل واضح بعد الاستئصال.

تتألف معالجة الداء العظمي بفرط نشاط جارات الدرق من علاج الارتفاع المزمن لتركيز PTH، إما عبر استئصال جارات الدرق في فرط النشاط البدئي أو الثالثي، أو عبر تصحيح السبب المستبطن في فرط النشاط الثانوي. وإذا كان الارتفاع خفيفاً مع كون الكتلة العظمية طبيعية، لا توجد حاجة للعلاج.

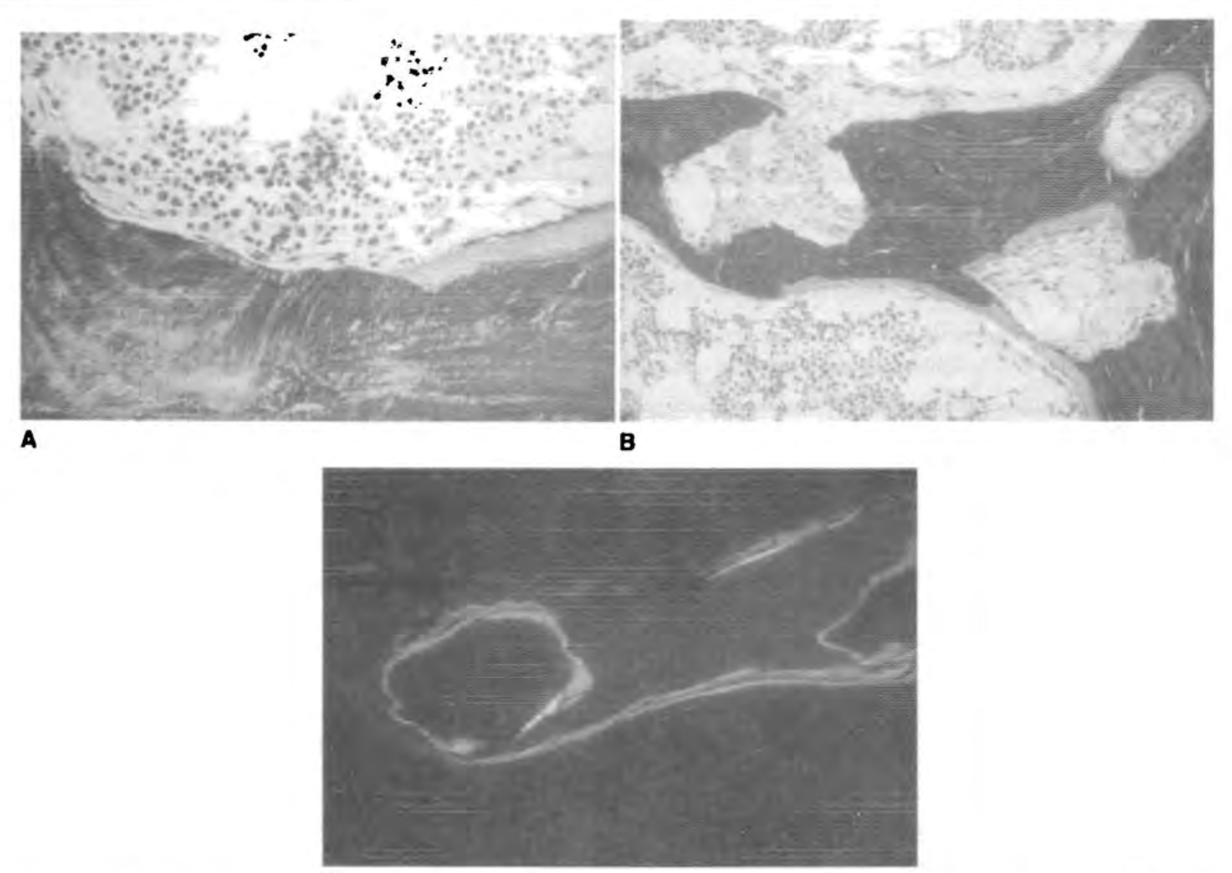
قد يترافق استئصال جارات الدرق بعد الجراحة مع نقص معتدل أو شديد في كلس الدم. ويشار إلى ذلك بمتلازمة العظم الجائع hungry bone، وتنجم عن الإزالة المفاجئة لمحرض فعالية كاسرات العظم بعد إزالة فرط هرمون PTH في سياق مقادير كبيرة من الفعالية البانية للعظم والقسم العظماني غير المتمعدن (والذي يتمعدن بشكل مستمر). تخمد هذه المتلازمة مع تمعدن القسم العظماني. كذلك، قد يكون نقص كلس الدم بعد العملية ناجماً أيضاً عن استئصال جارات درق جراحي مقصود أو عن غير قصد.

في النهاية، قد تكون الآفة العظمية بفرط نشاط جارات الدرق 'نقية'، كما لدى مريض مصاب بفرط نشاط جارات درق بدئي شديد ناجم عن ورم غدي في جارات الدرق، أو قد تكون هذه الآفة 'مختلطة' تحدث كجزء من الداء العظمي في سياق تلين العظام المعتمد على الفيتامين د، أو في تخلخل العظام المحدث بالستيروئيدات القشرية، أو في آفة الطعم العظمي المحدث بنقص المناعة، أو في الحثل العظمي الكلوي (انظر لاحقاً).



الجدول 74-1. الداء العظمي الاستقلابي

| | |
|---|---|
| تخلخل العظام (الفصل75) | آفات مورثية |
| داء باجيت في العظام (الفصل 76) | عدم التصنع العظمي |
| الداء العظمي بفرط نشاط جارات الدرق (التهاب العظم الكيسي الليفي) | نقص الفوسفاتية |
| تلين العظام والخرع: | متلازمة الورم الدبقي الكاذب-التخلخل العظمي |
| متلازمات نقص فوسفات الدم | متعددة |
| متلازمات الفيتامين د | آفات ارتشاحية |
| مضادات الاختلاج | الورم النقوي العديد |
| الألمنيوم | اللمفوما/الابيضاض |
| الحماض الاستقلابي | الساركوئيد |
| الحثل العظمي الكلوي | داء النوسجات الخبيثة |
| | داء الخلايا الضخمة |
| | داء غوشر |
| | الآفات الحالة للدم (التالاسيميا، الخلية المنجلية) |
| | الحثل العظمي بعمليات الزرع |



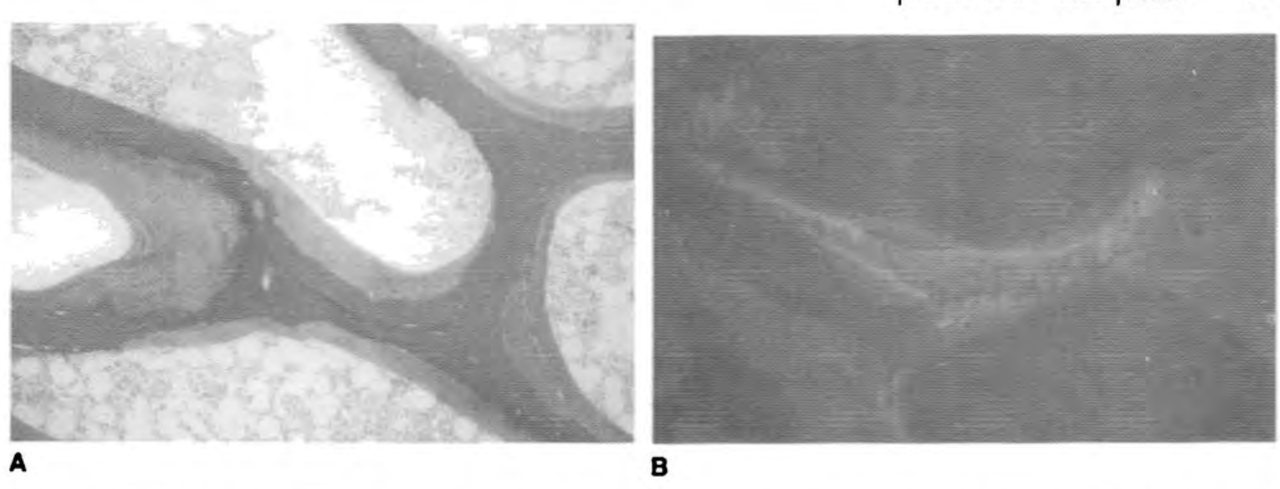

الشكل 74-1. A= وحدة إعادة تشكيل عظمي طبيعية (راجع الفصل 72) تعطي مثالاً للنمط النسيجي العظمي الطبيعي. يظهر في النصف السفلي من الشكل سطح عظمي حويجزي متمعدن طبيعي (الأزرق الداكن). وفي النصف العلوي من المحضّر يظهر النقي العظمي الطبيعي. وبينهما يظهر السطح العظمي الحويجزي. وتظهر على السطح العظمي لأقصى اليسار كاسرة عظم ثنائية النواة والتي تحركت عبر السطح العظمي خلال 1-2 أسبوع قبلاً. والتي تقوم حالياً بارتشاف (إزالة) العظم القديم. وعلى السطح في أقصى اليمين. يتغطى السطح العظمي بالقسم العظماني (الأزرق الفاتح) الذي يتم إفرازه من قبل بانيات العظم المغطية. وتوجد بين السطوح المغطاة بكاسرات العظم والمغطاة ببانيات العظم للعظم الحويجزي عدد من خلايا مصورات الليف المنبسطة التي تدعى باسم الخلايا المبطنة أو خلايا اللحمة النقوية. وتشكل هذه طلائع غير فعالة لبانيات العظم. B= النمط النسيجي لخزعة عظمية عند مريض مصاب بفرط نشاط جارات درق بدئي، وتظهر المظاهر المميزة لالتهاب العظم الليفي الكيسي. لاحظ وجود المزيد من القسم العظماني والمزيد من بانيات وكاسرات العظم مما يبدو في الشكل A الطبيعي. لاحظ أيضاً أنه يوجد ثلاث كيسات مجهرية نشأت من الارتشاف العظمي الزائد بكاسرات العظم. هذه الكيسات هي المسئولة عن القسم الكيسي من لفظة التهاب العظم الليفي الكيسي. أخيراً، لاحظ أن المسافة النقوية (خاصة ضمن الكيسات المجهرية) تكون مملوءة بمصورات الليف. هذا الأمر هو المسئول عن القسم الليفي من لفظة التهاب العظم الليفي الكيسي. C= التعليم بالتتراسيكلين لخزعة عظمية مأخوذة من مريض مصاب بآفة عظمية بفرط نشاط حارات الدرق. لاحظ الخطوط المتوازية الصفراء اللامعة على سطح العظم الحويجزي. وهي تعكس مجموعتين من التلوين بالتتراسيكلين، والتي تكون حدثت بفارق 14 يوم. من ذلك، يمكن الوصف بدقة لمعدل التمعدن بالميكرون يومياً (أو ما يسمى معدل التوضع المعدني). ويزداد هذا المعدل بشكل دراماتيكي في هذا المثال، حيث يكون نموذجياً للداء العظمي بفرط نشاط جارات الدرق. قارن مع الشكل (74-3-B ) حيث لا يوجد تلوين بالتتراسيكلين.



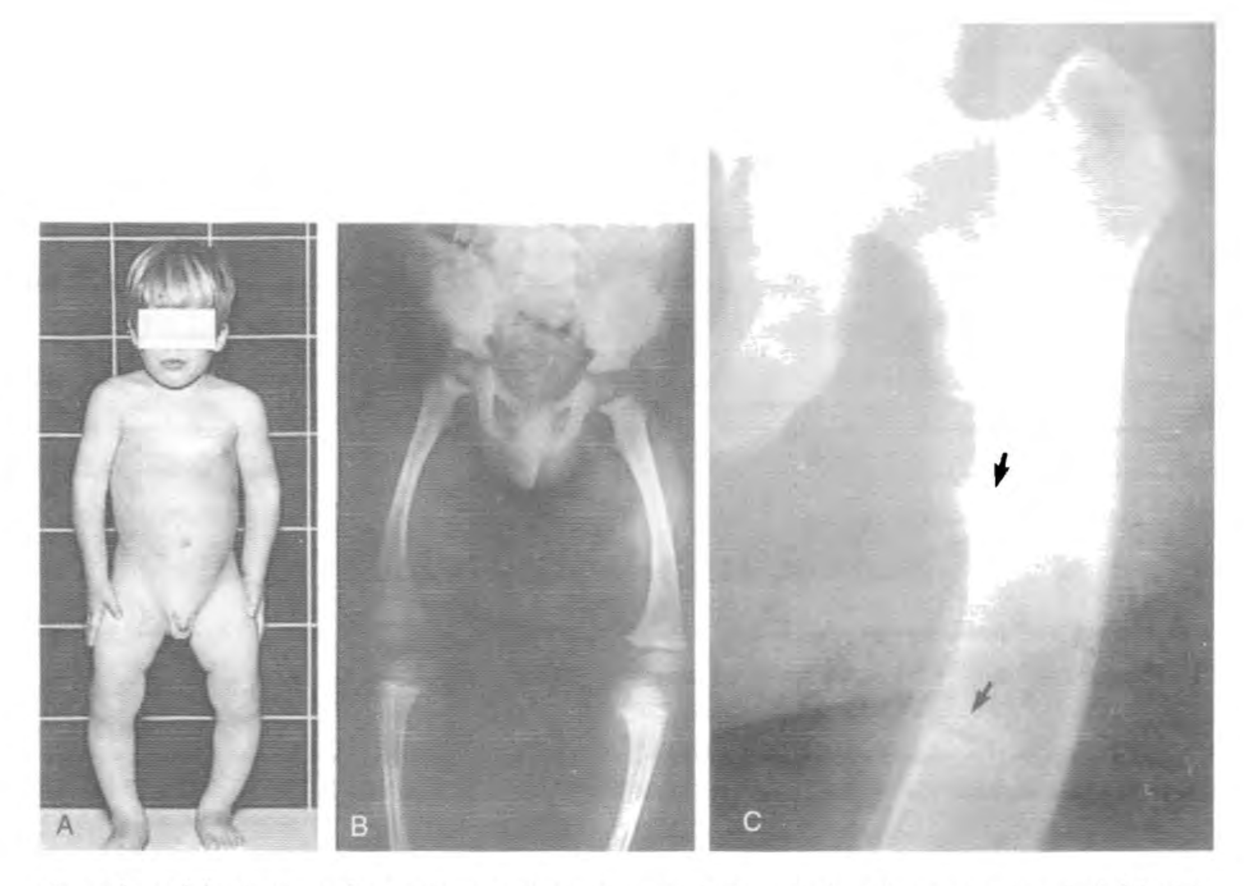

**الشكل 74–2.** التبدلات الشعاعية الهيكلية لفرط نشاط جارات الدرق. A= صورة يد لدى مريض مصاب بفرط نشاط جارات الدرق البدئي. تشير الأسهم إلى ورم براون نموذجي، أو ورم الخلية الضخمة. وهو تجمع لكاسرات العظم يؤدي إلى تبدلات كيسية مجهرية في العظم. تشير رؤوس الأسهم إلى سطح وحشي غير منتظم للسلامية ينجم عن الارتشاف العظمي تحت السمحاق، وهو أيضاً نموذجياً لفرط نشاط جارات الدرق. إن كلاً من ورم براون والارتشاف تحت السمحاق سوف يزولان بسرعة ويختفيان عندما يتم استئصال فرط التصنع أو الورم في جارات الدرق. B= صورة يد طبيعية للمقارنة. لا توجد أورام براون، وتكون السطوح السمحاقية للسلاميات طبيعية وملساء. C= منظر الملح والفلفل النموذجي للجمجمة الملاحظ في فرط نشاط جارات الدرق. تكون السطوح السمحاقية للصفيحة أو القشر الداخلي والخارجي للقحف مميزة كنتيجة للارتشاف العظمي تحت السمحاق. بالإضافة إلى ذلك، تكون الصورة الجانبية للجمجمة ضبابية وغير مميزة، مع تنقطات مجهرية. D وE = منظر مكبر لـ A وC للمزيد من التفاصيل.

## تلين العظام والخرع

تعتبر هاتان المتلازمتان شائعتان في الولايات المتحدة وبقية أنحاء العالم، وكثيراً ما يتم تجاهلها. ومن المهم تمييز أمرين. الأول هو أن الخرع rickets وتلين العظام osteomalacia هما في الأساس نفس الآفة، مع كون الاختلاف دلالياً، حيث أن الخرع بالتعريف يحدث عند الأطفال مع مشاشات epiphyses (صفائح نمو) مفتوحة، في حين أن تلين العظام يصيب البالغين مع انغلاق المشاشات. الأمر الثاني هو أن الاضطراب الأساسي في هاتين الآفتين هو عدم القدرة على التمعدن (تشكيل بلورات هيدروكسي أباتيت ضمنها) في عروق القسم العظماني (راجع الفصل 72)، حيث يمتلك هؤلاء المرضى بانيات للعظم، ويمكن أن يقوموا بتركيب القسم العظماني، لكنهم يقومون بتمعدنه بشكل غير كافٍ أو لا يقومون بذلك على الإطلاق. وتؤدي هذه الحالة من عدم القدرة على التمعدن بشكل أساسي إلى تراكم العروق العظمانية السميكة المميزة المشاهدة على خزعة العظم (الشكل 74–3)، مع تناقص في المكون العظمي للعظم بحيث يصبح ضعيفاً من الناحية الميكانيكية، الأمر الذي يؤدي إلى الألم العظمي والكسور الكاذبة والكسور وتقوس العظام الطويلة، وتشوهات هيكلية أخرى (الشكل 74–4). عند الأطفال (أي في الخرع)، تؤدي حالة عدم القدرة على التمعدن في صفيحة النمو أيضاً إلى تشوه العقدة البصلية bulbous knobby في الركبتين والكاحلين والمفاصل الضلعية الغضروفية ('المسبحة الخرعية' rachitic rosary) وشذوذات سنية. تشمل العلامات الشعاعية المميزة




**الشكل 74-3.** A= مظهر نسيجي للعظم في تلين العظام أو الخرع. لاحظ الكميات الوافرة من التمعدن الجزئي والمشوش في القسم العظماني (البرتقالي). وهذه هي العروق العظمانية السميكة. وهي تعكس القسم العظماني الناتج عن بانيات العظم. لكن غير القادر على التمعدن (الضعف الأساسي في الخرع وتلين العظام). B= لتأكيد أن الزيادة في القسم العظماني المشاهدة في A تكون ناجمة عن ضعف في التمعدن. يمكن استخدام التعليم بالتتراسيكلين. وفي هذا المثال، لا يوجد وسم بالتتراسيكلين على الإطلاق. ويؤكد ذلك دون مجال للشك وجود ضعف في التمعدن.




**الشكل 74-4.** A= مثال نموذجي على الخرع. لاحظ تقوس الفخذ والظنبوب. قد ينجم ذلك عن عوز الفيتامين د أو عوز الفوسفات أو أسباب أخرى. B= صورة شعاعية هيكلية لطفل مصاب بالخرع. لاحظ أن العظام الحاملة لثقل الجسم في الطرفين السفليين مقوسة. وأن المشاشات مفتوحة ومرقشة وزائدة النمو. C = مناطق لوزر أو الكسور الكاذبة المميزة لتلين العظام أو الخرع. وحيث أن المشاشات مغلقة، إذا المريض بالغ. تعتبر هذه الصورة مشخصة لتلين العظام.

لتلين العظام وجود مناطق لوزر looser أو الكسور الكاذبة لـ Milkman. كذلك يظهر الخرع شذوذات عيانية في تمعدن المشاش وزيادة معاوضة في حجم المفاصل والعظم حول المفاصل.

عند فهم أن هذه الآفة ناجمة عن فشل في التمعدن، يمكن رؤية الفيزيولوجية الإمراضية بشكل واضح. تنجم هذه الآفات عن عدم القدرة على تشكيل بلورات هيدروكسي أباتيت (فوسفات الكالسيوم) على القسم العظماني (الطور غير المتمعدن من العظم، راجع الفصل 72). وقد تنجم حالة عدم القدرة هذه عن نقص فوسفات الدم (سبب شائع) أو عوز الكالسيوم (سبب نادر الحدوث)، أو عوز الفيتامين د (سبب شائع)، أو وجود سموم تتدخل في التمعدن (مثل الألمنيوم ومثبطات التمعدن قليلة التمييز في بلاسما تبولن الدم واستخدام مضادات الاختلاج عالية الجرعة طويل الأمد). أخيراً، وحيث أن أملاح الكالسيوم تكون منحلة بالحمض، لذلك، تؤدي حالات الحماض الاستقلابي المزمنة (كما يحدث في ضياع البيكربونات المزمن المشاهد لدى مرضى ازدراع الحالبين على وصلة دقاقية) إلى حدوث تلين عظام أو خرع. وبالتالي فإن أسباب اضطرابات التمعدن هذه هي في الواقع اضطرابات الفيتامين د (سوء الامتصاص، آفة كبدية، آفات وراثية، راجع الفصل 73) وآفات نقص فوسفات الدم (الخرع ناقص الفوسفات المرتبط بالجنس، نقص الفوسفات الجسمي القاهر، تلين العظام من منشأ ورمي، راجع الفصل 73)، وحالات الحماض الاستقلابي، والحالات المرتبطة بالأدوية أو الوراثة (الخرع المعتمد على الفيتامين د من النمط I وII، ونقص الفوسفاتية، راجع الفصل 73).

يتم الشك بالتشخيص في سياق تناقص الكتلة العظمية و/أو العلامات الشعاعية المميزة المذكورة سابقاً و/أو الضعف والألم غير المفسر. بالطبع، تكون جميع هذه العلامات علامات متأخرة جداً، ويفضل عادة كشف المرض مبكراً خلال سير الآفات الموصوفة سابقاً. يتم دعم التشخيص بإظهار الانخفاض في 25-هيدروكسي فيتامين د في البلاسما، أو شكله الفعال 1,25(OH)2D، و/أو نقص فوسفات الدم، و/أو زيادة الفوسفاتاز القلوية، والتي تحدث في سياق سريري مناسب. غالباً ما يكون بالإمكان وضع التشخيص سريرياً، لكنه يتأكد أيضاً بإجراء خزعة من عظم غير متكلس بعد استخدام تقنيات الوسم المضاعف بالتتراسيكلين، والتي تستخدم لتحديد درجة قصور التمعدن.

تعتمد المعالجة على السبب المستبطن، وتتضمن مركب الفيتامين د المناسب، وإعطاء الكالسيوم و/أو الفوسفات بالشكل المناسب، وإزالة تثبيط التمعدن عندما يكون مناسباً وممكناً. وتعتبر معالجة هذه الآفات أمراً ساراً ومرضياً، لأن الاستجابة غالباً ما تكون دراماتيكية، ويتحول المرضى من حالة المرض المزمن إلى الشعور بالصحة والنشاط.

## الحثل العظمي الكلوي

يشكل الحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy مجموعة من الآفات التي تؤدي بأشكالها المعتدلة أو الشديدة إلى ألم عظمي وكسور مرضية وعدم تمعدن، ويحدث كل ذلك في سياق الداء الكلوي نهائي المرحلة أو التحال. ويعتبر الحثل العظمي الكلوي تحت السريري حالة شائعة. وتشمل هذه المتلازمة مرضى فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الصرف (الشكل 74-1 B)، وتحدث كنتيجة لضعف الإنتاج الكلوي لـ 1,25(OH)2D، بالاشتراك مع زيادة في فوسفات الدم، الذي يؤدي إلى نقص كلس الدم كنتيجة لتناقص امتصاص الكالسيوم معوياً وترسب فوسفات الكالسيوم ضمن الأنسجة الرخوة، بالترتيب (راجع الفصل 72). ويؤدي ذلك بدوره إلى زيادة شديدة في إفراز PTH الذي يؤدي إلى زيادة دراماتيكية في التحول العظمي وعدم التمعدن والكسور. قد يستجيب هؤلاء المرضى بشكل درامي إلى التعويض الفموي أو بالحقن لـ 1,25(OH)2D. تتميز زمرة أخرى من مرضى الحثل العظمي الكلوي بمستويات خاضعة للسيطرة بشكل كافٍ لكل من الكالسيوم والفوسفات في المصل، بالتالي PTH، كنتيجة للتعويض الفموي الكافي للكالسيوم وروابط الفوسفات، لكنهم يظهرون حالة تلين عظمي شديد (ألم عظمي، تناقص كثافة المعدن العظمي على DXA و/أو خزعة العظم، عروق عظمانية متسمكة على خزعة العظم مع ضعف تمعدن واضح باستخدام الوسم بالتتراسيكلين الشكل 74-3) وذلك نتيجة لضعف الإنتاج الكلوي لـ 1,25(OH)2D. وأيضاً يستجيب هؤلاء المرضى بشكل درامي إلى إعاضة الفيتامين د. هنالك زمرة ثالثة من مرضى الحثل العظمي الكلوي يتميزون باشتراك فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وتلين العظام (الشكل 74-5). وتتظاهر زمرة أخرى بوجود 'نقص التحول' أو 'الداء العظمي الغير مصنع'. وتستخدم هذه التعابير لوصف مرضى خاضعين للتحال والذي يظهرون عكس فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وتلين العظام، حيث يكون هنالك فعالية منخفضة جداً أو معدومة لبانيات العظم أو القسم العظماني أو كاسرات العظم. قد تنجم الحالة عن مثبطات التحول العظمي (مثل الانسمام الداخلي بالألمنيوم في الماضي)، أو عن المعالجة المفرطة بالـ 1,25(OH)2D، مع كبح الـ PTH، مما يؤدي إلى نقص التحول العظمي، أو قد تنجم عن أسباب غير واضحة حتى الآن. وكما هو الحال مع الآفات العظمية الأخرى، يعتبر فهم السبب أمراً جوهرياً في المعالجة الفعالة. ويكون من الأفضل الانتباه إلى المتلازمة بحيث يمكن تمييزها باكراً وعلاجها قبل حدوث الألم والكسور.



**الشكل 74-5.** الحثل العظمي الكلوي. تظهر هذه الصورة المجهرية لخزعة مأخوذة من مريض يخضع للتحال العديد من المظاهر المميزة للحثل العظمي الكلوي. وتتضمن دلائل على الارتشاف العظمي الشديد بكاسرات العظم (لاحظ الفجوات العديدة لكاسرات العظم على السطح العظمي، مقارنة مع السطح الأملس في الشكل 74-1 A)، والكثير من مناطق التمعدن الجزئي والمشوش في القسم العظماني (البرتقالي).

## الآفات الوراثية

لا تعتبر الآفات الوراثية التي تسبب تناقص الكتلة العظمية شائعة، لكنها تشاهد بشكل متكرر نوعاً ما في المارسات المختصة بالآفة الهيكلية. وربما أن عدم التصنع العظمي osteogenesis imperfacta هو أكثر الآفات شيوعاً ضمن هذه الزمرة غير الشائعة من الأمراض. وقد يكون خفيفاً أو شديداً، كما قد يتظاهر لدى حديثي الولادة أو لدى كبار السن وذلك حسب شدة الإصابة ونمط الطفرة الحادثة. غالباً ما تكون هذه الآفات ناجمة عن طفرات في مورثة الكولاجين I. ويكون نقص الفوسفاتية ناجماً عن طفرة في مورثة الفوسفاتاز القلوية غير النوعية للنسج. يتظاهر هؤلاء المرضى أيضاً بعدم التمعدن والكسور والألم العظمي، وتكون مستويات الفوسفاتاز القلوية لديهم منخفضة جداً أو معدومة. وفي السنوات العديدة الأخيرة، تم تمييز آفة مورثية جديدة، وسميت متلازمة الورم الدبقي الكاذب بالتخلخل العظمي osteoporosis-pseudoglioma sy. (عمى مع تخلخل عظام شديد جسمي قاهر). ينجم هذا المرض عن طفرات غير مفعلة في مورثة LRP5 (البروتين 5 منخفض الكثافة المتعلق بالليبوبروتين). ورغم كونه نادراً، إلا أنه يكتسب اهتماماً خاصاً لأن الطفرات المفعلة في نفس المورثة تؤدي (كما ظهر في السنة الماضية) إلى شكل جسمي قاهر من الارتفاع الشديد في الكتلة العظمية. هنالك العديد من الآفات الوراثية الأخرى التي تؤدي إلى تناقص الكتلة العظمية، يعتبر بعضها قابلاً للعلاج وبعضها الآخر أقل استجابة.

## الآفات الارتشاحية

يتطور لدى مرضى الورم النقوي العديد أو اعتلال الغلوبولينات الدموية الكبرى لـ Waldenstrom بشكل نموذجي حالة نقص تمعدن هيكلي، ويعتبر ذلك صحيحاً أيضاً بالنسبة للابيضاض واللمفومات النقوية. كما أن الآفات الأخرى التي تترافق مع ارتشاحات نقوية منتشرة بسبب آفات سليمة (أو على الأقل قليلة الخباثة) يمكن أن تؤدي إلى نقص عظمي منتشر وألم عظمي وكسور. وندرج كل ذلك ضمن سياق تخلخل العظام غير المفسر. وتتضمن الأمثلة كلاً من حالات فقر الدم الانحلالي مثل التالاسيميا وداء الخلية المنجلية، والساركوئيد مع إصابة نقوية منتشرة، داء غوشر مع خلايا عرطلة نقوية محملة بالشحوم، وداء الكريات البدينة الخبيث malignant mastocytosis، والهيستوسايتوزيز المنتشر.

## الحثل العظمي بعمليات الزرع

في كثير من الأحيان يصاب المرضى الخاضعين لعمليات زرع أعضاء بتخلخل عظمي شديد. وينجم ذلك في بعض الحالات، عن المعالجة بمثبطات المناعة (مثل الستيروئيدات القشرية السكرية أو التاكروليموس أو السيكلوسبورين) والتي تعتبر جميعها مثبطات فعالة للتشكيل العظمي وتؤدي إلى تناقص في الكتلة العظمية. وفي مرضى آخرين (مثلاً مرضى التشمع الصفراوي البدئي) قد يكون هنالك جزءاً من عوز الكالسيوم أو عوز الفيتامين د. وفي زمرة ثالثة من المرضى (مثل مرضى الداء القلبي أو الرئوي نهائي المرحلة) قد يساهم في ذلك عدم الفعالية الفيزيائية وسوء التغذية العام أيضاً. قد تجتمع في زمرة أخرى من المرضى ذوي الداء الكلوي نهائي المرحلة جميع مكونات الحثل العظمي الكلوي (المذكورة سابقاً) في إحداث الآفة. وتعتبر هذه زمرة مربكة من المرضى بشكل خاص لأنهم غالباً ما يكونون مصابين بآفة متقدمة (لكن كان بالإمكان أصلاً منع حدوثها) في المرحلة الذين يراجعون فيها خبير بآفة عظمية استقلابية، وحيث تكون المعالجة في المراحل المتأخرة غير فعالة بشكل كامل. بالإضافة إلى ذلك، قد يكونون ضمن وضعية يرفض فيها إجراء الزرع بسبب التخلخل العظمي الشديد الذي كان بالإمكان تجنبه قبلاً. ويعتقد أن هذه الآفة سوف تزداد حدوثاً مع زيادة إجراء عمليات زرع الأعضاء.

## المعالجة

يعتمد علاج جميع هذه الحالات على المرض المستبطن. يمكن علاج عوز الفيتامين د بالشكل الفعال من الفيتامين د 1,25(OH)2D (الكالسيتريول)، أو بإعطاء الشكل الأقل كلفة من الفيتامين د فموياً أو بالحقن العضلي. إن أفضل طريقة لتعويض الفوسفات هي عبر استخدام أملاح الفوسفات الفموية مثل Neutro-Phos (راجع الفصل 72). وتحتاج الحالات الأخرى في الجدول 74-1 إلى الانتباه للآفة المسببة.

إن النقطة العلاجية الأكثر أهمية هي أن هذه الآفات غالباً ما تعنو بشكل جيد للمعالجة، وقد تظهر استجابات درامية ومرضية للعلاج، لكل من الطبيب والمريض. إلا أن حجر العثرة الأساسي هنا هو أن هذه التشاخيص غالباً ما لا يتم أخذها بعين الاعتبار، ويتم قبول تقرير DXAبكونه إيجابياً لحالة "تخلخل العظام" فقط ولا يتم استقصاء بقية الحالات. وبالتالي، تهدف الرسالة السريرية الأساسية هنا إلى أنه كلما تم وضع تشخيص تخلخل عظمي لدى مريض ما، يجب إجراء مراجعة عقلية لقائمة الأسباب في الجدول 74-1 واستبعاد أو استقصاء هذه الأسباب بالشكل المناسب.

# الفصل 75

# تخلخل العظام

يعتبر تخلخل العظام osteoporosis المرض الأكثر شيوعاً في العظام واستقلاب المعادن. ويصيب حوالي 40٪ من النساء بعد عمر الخمسين. وتقوم المراكز القومية لهيئة تخلخل العظام بتعريف هذا المرض بأنه آفة هيكلية تتميز بضعف القوة العظمية وتؤهب المريض لازدياد خطورة حدوث الكسور. إن القوة العظمية تعكس التناغم بين مكونين اثنين هما كثافة العظم ونوعية العظم. وتعكس كثافة العظم الكتلة العظمية العظمى لدى بالغ ومقدار الضياع العظمي في الطفولة. أما نوعية العظم فتتحدد أسلوب بناء العظم وهندسته وتحوله وتمعدنه وتراكم الأذية (كسور مجهرية) (الشكل 75-1).

## الوبائيات

تحدث في الولايات المتحدة حوالي 1.5 مليون حالة كسر تالي لتخلخل العظام سنوياً، وتتضمن 700000 كسر فقرات، و250000 كسر كعبرة، و250000 كسر ورك، و300000 كسور أخرى. وتمتلك كسور الفخذ أكثر النتائج أهمية وخطورة، مع معدل وفيات يصل إلى أكثر من 20٪ ضمن السنة الأولى. وأكثر من 50٪ من مرضى كسور الورك لن يستطيعوا العودة إلى حالتهم السابقة في التنقل والمشي. كما أن أكثر من 10٪ منهم سوف يتم وضعهم في مراكز العناية طويلة الأمد. تحدث ثلاث أرباع كسور الفخذ لدى النساء. وبعد عمر الخمسين، يكون احتمال حدوث كسر ورك خلال الحياة حوالي 17٪ لدى النساء البيض مقارنة مع 6٪ لدى الرجال البيض. وعند تمييزها بمقياس الكثافة المعدنية للعظم، يصاب حوالي 13-17 مليون من النساء بانخفاض الكتلة العظمية في الورك، كما يصاب 4-6 ملايين من النساء بعد سن اليأس بآفة تخلخل العظام. ورغم أن الإمراضية تكون أقل مع كسور الفقرات، إلا أن نسبة الوفيات تزداد بسبب خطورة حدوث آفة قلبية وعائية وتنفسية مرافقة للعدد المتزايد من كسور الفقرات. إن ثلث الكسور الفقرية المشخصة شعاعياً فقط يتلقى الاهتمام الطبي.

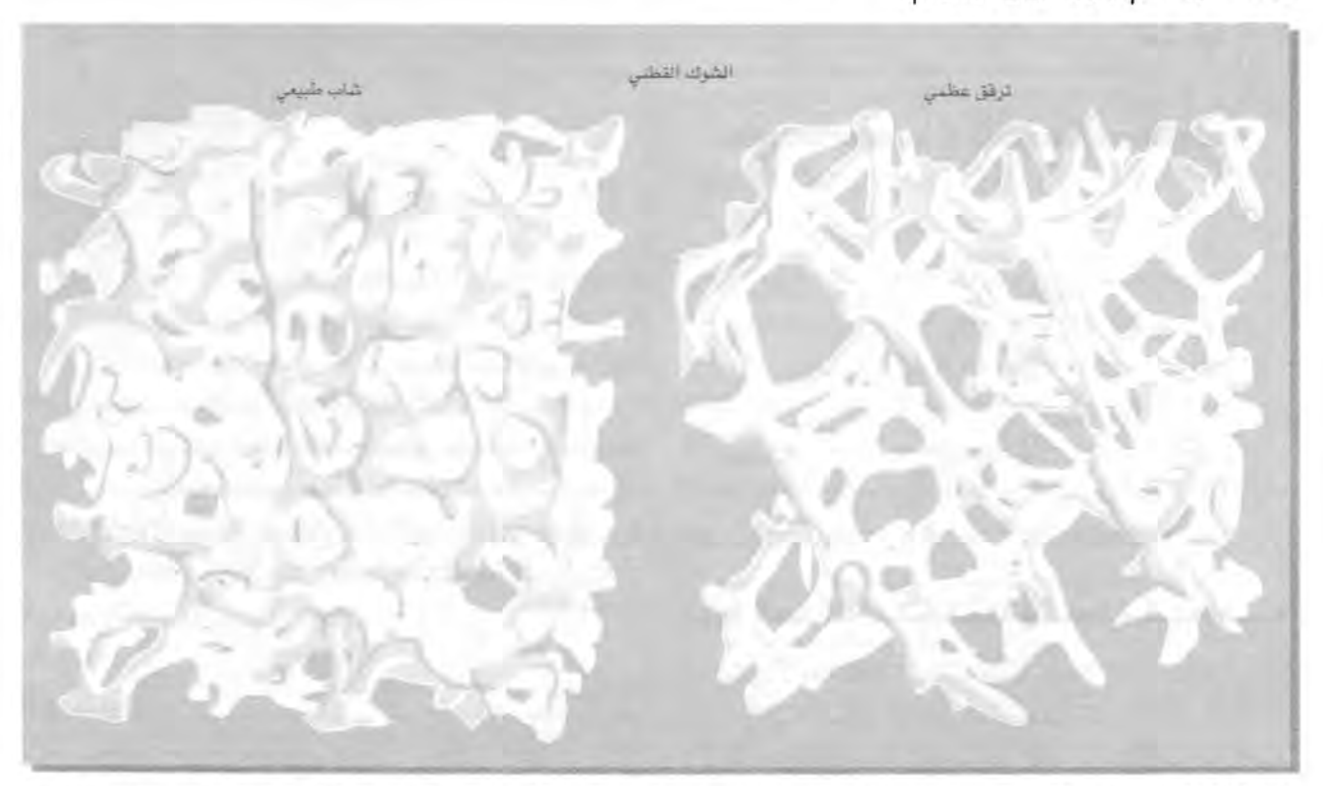
## عوامل الخطورة

لقد تم تحديد عوامل الخطورة لتخلخل العظام سابقاً من قبل جمعية تخلخل العظام الوطنية NOF، وتتضمن عوامل غير قابلة للتعديل مثل قصة سابقة لكسر أثناء المراهقة، قصة كسر عند قريب من الدرجة الأولى، عرق مسبب، العمر المتقدم، الجنس الأنثوي، العته، سوء الصحة أو الهشاشة. أما العوامل القابلة للتعديل بشكل فعال فتشمل التدخين ونقص وزن الجسم وعوز الأستروجين ونقص الوارد الكلسي والكحولية ونقص البصر والسقوطات المتكررة وضعف الفعالية الفيزيائية، وسوء الصحة. كما قد تم تمييز عوامل خطورة نوعية لكسور الورك من قبل دراسة كسور تخلخل العظام، وهي دراسة وبائية تابعت 9704 من النساء بعد سن اليأس بشكل جيد حتى عمر الـ 65 سنة. وتتضمن عوامل الخطورة لكسور الورك هذه كلاً من العمر والصحة وفرط نشاط الدرق السابق والاستعمال الحديث للبنزوديازيبينات طويلة الأمد. وتناقص عمق البصيرة وتسرع القلب وكسر سابق وتناقص الكثافة المعدنية العظمية. وقد أشارت التحريات إلى أنه كلما ازدادت عوامل الخطورة لدى امرأة، كلما زاد احتمال حدوث الكسر.

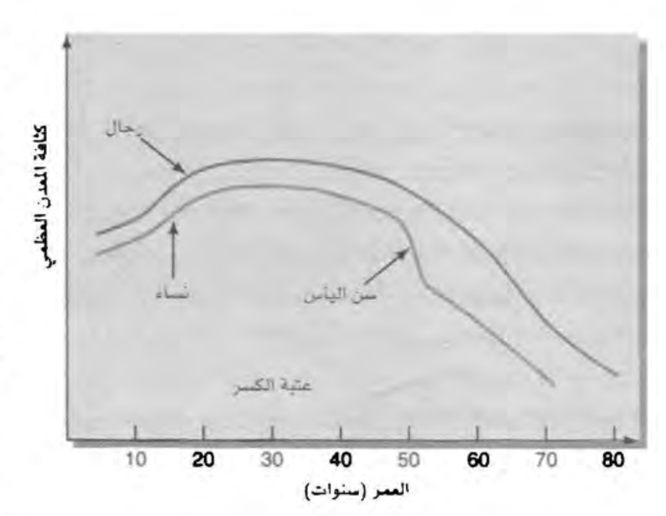
## ذروة الكتلة العظمية والخسارة العظمية

يتم تحديد ذروة الكتلة العظمية peak bone mass بشكل أساسي بعوامل وراثية. ويمتلك الرجال كتلة عظمية أكبر من النساء، كما أن الأمريكيين الأفارقة والأسبان يمتلكون كتلة عظمية أكبر من البيض (الشكل 75-2). وهنالك العديد من المورثات التي يعتقد أنها تتعلق بالكتلة العظمية، مثل نظائر مستقبل الفيتامين د ومورثات مستقبل الأستروجين ومورثة "الكتلة العظمية العالية"، لكن الدراسات عليها ما تزال مستمرة. وتوجد عوامل أخرى تساهم في تطوير ذروة الكتلة العظمية مثل استخدام الستيروئيدات المنسلية ووقت حدوث البلوغ والوارد من الكالسيوم والرياضة وهرمون النمو.

تعتبر أسباب الخسارة العظمية عند البالغين متعددة العوامل. ويساهم عوز الأستروجين خلال سن اليأس بشكل كبير في الخسارة العظمية عند النساء، حيث يمكن أن تفقد حوالي 1-5٪ من كتلة العظم بالسنة خلال السنوات القليلة الأولى التالية لسن اليأس. وتستمر النسوة بفقدان الكتلة العظمية خلال بقية حياتهم، مع حدوث تسارع آخر للخسارة العظمية بعد عمر الـ 75 سنة. وما تزال آلية حدوث هذا التسارع في العمر المتقدم غير واضحة. يؤثر عوز الأستروجين على مجموعة من السيتوكينات الموضعية، الأمر الذي يؤثر في الفعالية الكاسرة للعظم والبانية للعظم بالإضافة إلى التحول العظمي. وعند البالغ، يتأثر التكامل الهيكلي أيضاً بالوارد من الكالسيوم والفيتامين د والفعالية الفيزيائية ووزن الجسم. أخيراً، هنالك العديد من الأسباب المؤدية للخسارة العظمية الثانوية. فالأدوية التي تسبب خسارة عظمية شائعة هي زيادة الهرمون الدرقي والستيروئيدات القشرية السكرية ومضادات الاختلاج والهيبارين ومشابهات الهرمون المحرر لموجهات القند. كما أن الآفات الغدية الصماوية المؤدية إلى القصور المنسلي الأنثوي أو الذكري تؤدي أيضاً إلى خسارة عظمية. كذلك يؤدي فرط نشاط جارات الدرق وفرط نشاط الدرق وفرط كورتيزول الدم إلى إحداث خسارة عظمية بشكل شائع، بالإضافة إلى عوز الفيتامين د. ويمكن أن تساهم المشاكل الهضمية في إنقاص امتصاص الكالسيوم والفيتامين د (الجدول 75-1).




**الشكل 75-1.** مجسم ثلاثي الأبعاد بالتصوير الطبقي المحوسب المجهري لعينة من فقرة قطنية لدى أنثى بالغة شابة طبيعية ولدى أنثى مصابة بتخلخل العظام بعد سن اليأس. لدى الأنثى المصابة بتخلخل العظام، لا تنخفض الكتلة العظمية فقط، بل أيضاً يكون هنالك تراجعاً بنائياً مجهرياً للبنية العظمية. وحيث أن البنية الشبيهة بالعصيات في الحالة الطبيعية تكون متساوية الانكسار. تظهر البنية في حالة تخلخل العظام فقداناً مميزاً للدعامات الأفقية مع فقدان متزامن لاتصال الحويجزات. تؤدي هذه التبدلات إلى تناقص في القوة العظمية أكثر مما يتوقع بتناقص الكثافة المعدنية العظمية.




**الشكل 75-2.** منحني الكثافة المعدنية العظمية القشرية مع العمر عند الرجال والنساء. تملك النساء ذروة أخفض للكثافة العظمية القشرية مقارنة مع الرجال. كما تمر النساء بفترة من الخسارة العظمية السريعة خلال سن اليأس. وبالتالي تصل إلى عتبة حدوث الكسور (مستوى الكثافة العظمية تبدأ عنده خطورة حدوث كسور تخلخل العظام بالازدياد) بعمر أبكر من الرجال.

## التظاهرات السريرية

بعكس العديد من الآفات المزمنة الأخرى التي تتميز بتعدد الأعراض والعلامات، يعتبر تخلخل العظام آفة تكون 'صامتة' حتى يبدأ حدوث الكسور. وحيث أن 90٪ من كسور الورك تحدث بعد سقوط، يكون حوالي ثلثي كسور الفقرات صامتاً ويحدث مع حد أدنى من الشدة مثل الرفع أو العطاس أو الانثناء. وقد يؤدي كسر فقري حاد إلى حدوث ألم ظهري مميز، والذي يتناقص تدريجياً خلال عدة أسابيع مع مسكنات الألم والمعالجة الفيزيائية. وقد يتظاهر مرضى تخلخل العظام الفقري الشديد بتناقص الطول، أو الحدب kyphosis أو قسط lordosis رقبي شديد (تعرف باسم حدبة الأرملة dowager hump).

## التشخيص

يتم تشخيص تخلخل العظام بعد حالة كسر سريري حاد، أو أثناء تقييم الكثافة المعدنية العظمية. وقد لا تكون الدلائل الشعاعية على تناقص الكتلة العظمية واضحة قبل فقدان ما يقارب 30٪ من الكتلة العظمية. بالإضافة إلى ذلك، كثيراً ما يحدث خطأ في قراءة الصور الشعاعية بشكل غير مناسب كنتيجة لزيادة أو تناقص اختراقية الفيلم. لذلك، تعتبر الصور الشعاعية مشعراً سيئاً لتخلخل العظام، وغالباً ما يتم

**الجدول 75-1. الأسباب الثانوية لنقص الكتلة العظمية**

**آفات غدية صماوية**
القصور المنسلي الأنثوي
فرط برولاكتين الدم
سن اليأس تحت المهادي (الوطائي)
القمه العصبي
القصور المبيضي البدئي وقبيل النضج
القصور المنسلي الذكري
القصور المنسلي البدئي (مثلاً متلازمة كلاينفلتر)
القصور المنسلي الثانوي (مثلاً القصور المنسلي منخفض موجهات القند المجهول السبب، المعالجة الكابحة للأندروجين في سرطان الموثة)
فرط نشاط الدرق
فرط نشاط جارات الدرق
فرط كورتيزول الدم
عوز الفيتامين د
**آفات معدية معوية**
قطع المعدة تحت التام
متلازمات سوء الامتصاص
اليرقان الانسدادي المزمن
التشمع الصفراوي البدئي وحالات التشمع الأخرى.
**آفات نقي العظام**
الورم النقوي العديد
اللمفوما
الابيضاض
فاقات الدم الانحلالية
داء الخلايا البدينة الجهازي
السرطانة المنتشرة
**آفات النسيج الضام**
عدم التصنع العظمي
متلازمة أهلر - دانلوس
متلازمة مارفان
بيلة الهوموسيستين
**الأدوية**
الكحول
الهيبارين
الستيروئيدات القشرية السكرية
زيادة الهرمون الدرقي
مضادات الاختلاج
مشابهات الهرمون المحرر لوجهات القند
السيكلوسبورين
المعالجة الكيماوية
**أسباب متفرقة**
عدم التحريك
التهاب المفاصل الرثوي.

وضع التشخيص بالاعتماد على أساس قياس الكثافة المعدنية العظمية (الشكل 75-3).

## الكثافة المعدنية العظمية

يمكن تقييم الكثافة المعدنية العظمية عبر العديد من التقنيات. في عام 194، وضعت منظمة الصحة العالمية جهاز تصنيف لتخلخل العظام



**الشكل 75-3.** صورة جانبية للشوك يظهر كسراً انضغاطياً اسفينياً أمامياً في فقرة صدرية.

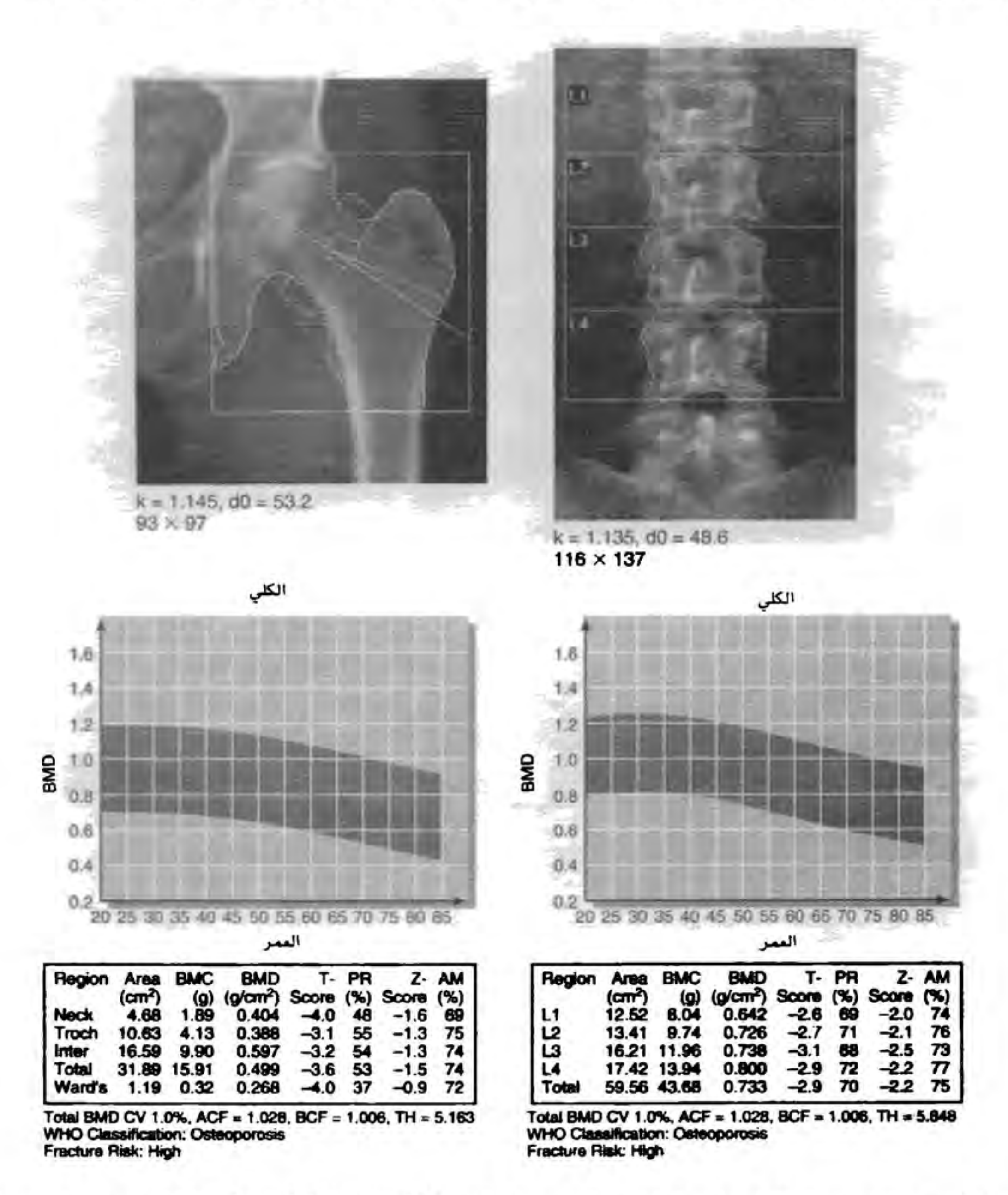
**الجدول 75-2. تصنيف منظمة الصحة العالمية لتخلخل العظام**

| التصنيف | معايير الكثافة المعدنية العظمية |
|---|---|
| طبيعي | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب أعلى من 1.0SD |
| قلة العظم (تناقص الكتلة العظمية) | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب بين 1.0SD و2.5SD |
| تخلخل العظام | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب أقل من 2.5SD |
| تخلخل العظام الشديد | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب أقل من 2.5SD مع وجود واحد أو أكثر من الكسور الهشة |

SD= الانحراف القياسي

وقلة العظم ostcopenia (تناقص الكتلة العظمية) يعتمد على معلومات مستخلصة من إناث بيض بسن اليأس (الجدول 75-2). وقد تم تعريف تخلخل العظام بأنه كثافة معدنية عظمية أقل أو تساوي 2.5 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية لدى بالغ شاب. في حين تم تعريف قلة العظم بأنه قياس للكثافة العظمية بين 1-2.5 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية لدى بالغ. كما تم تعريف الكثافة المعدنية العظمية الطبيعية بأنها قياسات أعلى من 1 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية لدى بالغ. يعتبر مقياس الامتصاص بالأشعة السينية ثنائي الطاقة DXA المرحلة الذهبية في تقييم الكثافة المعدنية العظمية، والذي يقدم الحد الأفضل من الدقة والصحة. يتم إجراء القياسات للورك والشوك، وفي حوالي 30٪ من

الحالات يكون هنالك خلاف بين هذه القياسات (الشكل 75-4). لذلك يتم إجراء التصنيف اعتماداً على القيمة الأخفض. يمكن أيضاً قياس الكثافة المعدنية العظمية عبر التصوير الطبقي المحوسب الكمي quantitative computed tomography (QCT) للورك أو الشوك. إلا أنه يوجد القليل من المعلومات الطبيعية حول الـ QCT للورك، وتكون الدقة بالنسبة للفقرات أقل مما هي عليه مع الـ DXA. وأخيراً، يمكن استخدام قياس الامتصاص أحادي الفوتون لمقدم الساعد والقياسات المحيطية (مثل DXA للإصبع والأمواج فوق الصوتية للعقب) في تقييم الكتلة العظمية.




| Region | Area (cm²) | BMC (g) | BMD (g/cm²) | T-Score | PR (%) | Z-Score | AM (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L1 | 12.52 | 8.04 | 0.642 | −2.6 | 69 | −2.0 | 74 |
| L2 | 13.41 | 9.74 | 0.726 | −2.7 | 71 | −2.1 | 76 |
| L3 | 16.21 | 11.96 | 0.738 | −3.1 | 68 | −2.5 | 73 |
| L4 | 17.42 | 13.94 | 0.800 | −2.9 | 72 | −2.2 | 77 |
| Total | 59.56 | 43.68 | 0.733 | −2.9 | 70 | −2.2 | 75 |

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.006, TH = 5.848
WHO Classification: Osteoporosis
Fracture Risk: High

| Region | Area (cm²) | BMC (g) | BMD (g/cm²) | T-Score | PR (%) | Z-Score | AM (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Neck | 4.68 | 1.89 | 0.404 | −4.0 | 48 | −1.6 | 69 |
| Troch | 10.63 | 4.13 | 0.388 | −3.1 | 55 | −1.3 | 75 |
| Inter | 16.59 | 9.90 | 0.597 | −3.2 | 54 | −1.3 | 74 |
| Total | 31.89 | 15.91 | 0.499 | −3.6 | 53 | −1.5 | 74 |
| Ward's | 1.19 | 0.32 | 0.268 | −4.0 | 37 | −0.9 | 72 |

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.006, TH = 5.163
WHO Classification: Osteoporosis
Fracture Risk: High

**الشكل 75-4.** *الأيسر*: هذا المريض يملك كثافة معدنية عظمية للشوك القطني (ق1-ق4) ( BMD) تساوي 0.733 غ/سم3 (الدائرة البيضاء مع صليب) بقياسها بمقياس الامتصاص ثنائي الطاقة بالأشعة السينية ودرجة t-test تبلغ -2.9. ويظهر مخطط المعلومات الملحق مستويات BMD الوسطية لنفس الجنس والعمر +- 2 انحراف قياسي (SDs) (منطقة مظللة) مشتقة من معلومات كمية من المصدر. تشير درجة t-test إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. في حين تشير القيمة Z إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس والعمر لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. وتشير النسبة المئوية للوسطي إلى BMD للمريض كنسبة مئوية إلى BMD الوسطي بالذروة لدى بالغ شاب أو مستوى BMD من نفس العمر. *الأيمن*: هذا المريض يملك كثافة معدنية عظمية للورك ( BMD) تساوي 0.499 غ/سم3 (الدائرة البيضاء مع صليب) بقياسها بمقياس الامتصاص ثنائي الطاقة بالأشعة السينية وكانت درجة t-test لعنق الفخذ تبلغ -4.0، ودرجة t-test لكامل الورك تبلغ -3.6. ويظهر مخطط المعلومات الملحق مستويات BMD الوسطية لنفس الجنس والعمر +- 2 انحراف قياسي (SDs) (منطقة مظللة) مشتقة من فحص مسح التغذية والصحة الوطني الثالث. تشير درجة t-test إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. في حين تشير القيمة Z إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس والعمر لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. وتشير النسبة المئوية للوسطي إلى BMD للمريض كنسبة مئوية إلى BMD الوسطي بالذروة لدى بالغ شاب أو مستوى BMD من نفس العمر.

الجدول 75-3. تقنيات قياس الكتلة العظمية

| مواضع القياس | الإحكام (٪) | الدقة (٪) | وقت الفحص | جرعة الإشعاع في مدخل التعرض (mrem) |
|---|---|---|---|---|
| التصوير الطبقي المحوسب الكمي | 10-2 | 20-5 | 10-15 د | 2000-100 |
| الشوك القطني | | | | |
| كامل الورك | | | | |
| كامل الكعبرة | | | | |
| قياس الامتصاص آحادي الفوتون | 3-1 | 6-4 | 3-5 د | 20-10 |
| القسم الداني من الكعبرة | | | | |
| القسم القاصي من الكعبرة | | | | |
| عظم العقب | | | | |
| قياس الامتصاص ثنائي الفوتون | | | | |
| الشوك القطني الأمامي الخلفي | | | | |
| الشوك القطني الجانبي | 6-2 | 10-4 | 20-40 د | 15-10 |
| القسم الداني من الفخذ | | | | |
| كامل الجسم | | | | |
| قياس الامتصاص ثنائي الفوتون بالأشعة السينية | 3-1 | 15-3 | 2-5 د | 35-1 |
| الشوك القطني الأمامي الخلفي | | | | |
| الشوك القطني الجانبي | | | | |
| القسم الداني من الفخذ | | | | |
| كامل الجسم | | | | |
| الأمواج فوق الصوتية للعقب | 1.4 | 3 | 10 ثا | لا يوجد |

يمكن أن يتغير التصنيف بشكل مميز حسب الموضع الهيكلي والجهاز المستخدم للتقييم. على سبيل المثال، يمكن تشخيص تخلخل العظام عند امرأة بعمر الستين عند تقييم الشوك الجانبي، لكن ليس قبل عمر الـ 100 سنة عند استخدام الأمواج فوق الصوتية للعقب. وحيث أن جميع هذه القياسات تملك دقة تبلغ 1-3٪، إلا أن الإحكام يكون أفضل بالـ DXA لمقدم الساعد أو الشوك (حوالي 1٪).

ينصح عادة بإجراء مراقبة للكثافة المعدنية العظمية كل سنتين تقريباً، وذلك حسب الموضع الذي يتم تقييمه ونمط المعالجة الموصوفة. على سبيل المثال، يعتبر العظم الحويجزي أكثر فعالية استقلابية، وبالتالي يعتبر أكثر قدرة على إظهار التحسن عند استخدام العوامل ذات التأثير المضاد للارتشاف الأقوى. وتكون التبدلات في الكتلة العظمية نتيجة للمعالجة المضادة للارتشاف الفعالة أكثر سيطرة في الشوك. ومن الشائع جداً عدم مشاهدة أي تبدلات في الكثافة المعدنية العظمية لمقدم الساعد مع الوقت، رغم المعالجة المحكمة. وحيث أن العقب يتمتع بنسبة أعلى من العظم الحويجزي، لذلك يكون الإحكام ضعيفاً ويجب عدم إجراء المراقبة في هذا الموضع.

تنصحNOF بالحصول على الكثافة المعدنية العظمية لدى جميع النسوة فوق عمر الـ 65سنة، وكذلك النسوة بعد سن اليأس الأصغر من عمر 65 سنة والذين يملكون أحد عوامل الخطورة، وكذلك النسوة اللواتي سوف يتلقين المعالجة الهرمونية المعيضة (HRT)، وأيضاً النسوة الذين تلقوا هذه المعالجة لفترة طويلة، والنسوة المصابات بكسر سابق (الجدول 75-4). وما تزال التوصيات حول قياس الكتلة العظمية عند الرجال غير متوافرة حديثاً، لكن يمكن للدراسات الحديثة التي تفحص عوامل الخطورة أن تساهم في التوصيات المستقبلية. وحديثاً، تتوافر قاعدة معلومات للنساء والرجال الأمريكيين البيض والأفارقة والأسبان. وتستخدم تقييمات مشابهة لدرجة t-test في حالات قلة

الجدول 75-4. توصيات جمعية تخلخل العظام الوطنية NOF في اختبار الكثافة المعدنية العظمية

1. كل النسوة بعد سن اليأس اللواتي هن تحت عمر الـ 65 سنة ويملكون واحد أو أكثر من عوامل الخطورة الإضافية لتخلخل العظام (إضافة لسن اليأس).
2. كل النسوة بعمر 65 سنة أو أكبر بغض النظر عن عوامل خطورة إضافية.
3. النسوة بسن اليأس اللواتي يراجعن بقصة كسور (لتأكيد التشخيص وتقييم شدة المرض).
4. النسوة اللواتي سوف يتلقين معالجة لتخلخل العظام، إذا كان اختبار الكثافة العظمية المعدنية سوف يسهل اتخاذ القرار.
5. النسوة اللواتي يتلقون معالجة معيضة للهرمون لفترة طويلة.

العظم وتخلخل العظام عند النسوة والرجال من أعراق أخرى. إلا أن هذه المعلومات تفتقر إلى دعم اختصارات درجة t-test التي تكون مشابهة لتلك الموجودة لدى النسوة البيض بعد سن اليأس. توصي الـ NOE بمعالجة المرضى الذين يملكون كثافة معدنية عظمية تبلغ على الأقل 1.5 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية مع عامل خطورة لحدوث الكسر. كما تنصح أيضاً بمعالجة جميع المرضى الذين يملكون قياسات للكثافة المعدنية العظمية تبلغ على الأقل 2 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية.

بشكل عام، تقوم قياسات الكتلة العظمية بواسطة DXA بفحص الشوك والورك. لكن، عند مرضى فرط نشاط جارات الدرق، والذين يشاهد لديهم بشكل شائع فقدان للعظم القشري، يجب أيضاً تقييم الـ

DXA لمقدم الساعد. ومن الشائع أن نجد لدى المرضى المسنين المصابين بتخلخل العظام قياسات للكثافة المعدنية العظمية مرتفعة بشكل كاذب في الشوك كنتيجة للتكلسات غير النموذجية الناجمة عن داء التنكس المفصلي أو التصلب أو التكلسات الأبهرية. ورغم أن قياسات الكثافة المعدنية العظمية الجانبية تقل من هذا التشويش، لكنها تعتبر صعبة الإجراء بسبب تراكب الأضلاع على الفقرة القطنية الثانية وتراكب الحوض على الفقرة القطنية الرابعة. ويمكن أن تحدث التكلسات فقط إذا كان هنالك فقرتين أو أكثر يمكن تحليلهما بسبب وجود معدل أعلى للخطأ عند تقييم فقرة واحدة. وينصح بالـ QCT بشكل أقل غالباً بسبب زيادة تعريضه للإشعاع وكلفته المرتفعة.

## الوقاية

هنالك إجراءات وقائية عامة تطبق لدى جميع المرضى وتتضمن تعويض الكالسيوم والفيتامين د، والرياضة وتقنيات الحماية من السقوط. وقد تمت مراجعة المقدار المنصوح به من الكالسيوم يومياً من قبل الأكاديمية الوطنية للعلوم وتم رفعه إلى 1200ملغ بالنسبة للنسوة بعد سن اليأس. ويمكن تحقيق هذه الزيادة من الكالسيوم عبر الوارد الطعامي أو المعيضات. ويجب أن تكون المعيضات بشكل عام مؤلفة من كربونات الكالسيوم الصرفة أو سترات الكالسيوم الصرفة، وتؤخذ على جرعات مقسمة تبلغ حوالي 500-600ملغ مرتين يومياً. ويجب أن يتم أخذ كربونات الكالسيوم مع الوجبات لتحقيق الامتصاص الأفضل، في حين أن سترات الكالسيوم يمكن أن تؤخذ مع أو بدون الطعام. وتتوافر معيضات الكالسيوم حالياً بشكل أقراص وبشكل سائل أو حبوب قابلة للمضغ. ويتم حالياً دعم العديد من الأطعمة بالكالسيوم مثل عصير الفواكه.

يعتبر الفيتامين د هاماً جداً في امتصاص الكالسيوم والتمعدن العظمي. ويأتي الفيتامين د من أحد مصدرين: الغذاء والتركيب الضوئيphotosynthesis. وحيث أن المصادر الغذائية للفيتامين د تعتبر محدودة (الحليب المدعوم) وغالباً ما يتم نصح المرضى بتجنب التعرض لأشعة الشمس خوفاً من حدوث سرطان الجلد والتجعدات، لذلك تظهر العديد من الدراسات حالياً وجود عوز وعدم كفاية الفيتامين د عند المسنين. بالإضافة إلى ذلك، تنخفض لدى المرضى المسنين القدرة على تركيب الفيتامين د في الجلد. ويمكن أن تؤدي المستويات المنخفضة للفيتامين د إلى حدوث فرط نشاط جارات درق ثانوي.

لقد أظهرت الدراسات أن إعطاء الفيتامين د بجرعات 400-800 وحدة دولية /يوم يمكن أن يؤدي إلى إعادة مستويات الفيتامين د في المصل إلى الحالة الطبيعية. ويمكن أخذ الفيتامين د ضمن مستحضرات متعددة الفيتامين، أو ضمن معيضات الكالسيوم، أو بشكله الصرف النقي. تحتوي معظم المستحضرات متعددة الفيتامين على 400وحدة دولية من الفيتامين د. وتبلغ الجرعة المنصوح بها حديثاً من الفيتامين د مقدار 400 وحدة دولية /يوم لدى معظم البالغين و600-800وحدة دولية /يوم لدى البالغين المسنين. يمكن أن يتم إعطاء المرضى المسنين المصابين بحالة عوز شديد للفيتامين د جرعة تبلغ 50000 وحدة دولية مرة أسبوعياً لفترة 3 شهور من أجل إعادة مستويات الفيتامين د إلى الحد الطبيعي. ونادراً ما يكون هنالك حاجة لإعطاء الشكل المفعّل من الفيتامين د ويجب عدم إعطائه بشكل منتظم في حالات تخلخل العظام بعد سن اليأس.

تعتبر رياضة رفع الأثقال هامة في الحفاظ على الاستقامة الهيكلية. وما تزال النتائج مثيرة للجدل حول الدراسات المجراة على أنماط مختلفة من الرياضة وأمد هذه الأنماط لدى الرجال والنسوة بعد سن اليأس. وبشكل عام، تقترح أنماط رياضة رفع الأثقال أو رياضة التدريب على المقاومة وقد تبين أنها تحسن الكتلة العظمية وتحافظ على الاستقامة الهيكلية. وعند مرضى الكسور الفقرية الحديثة، تكون المعالجة الفيزيائية هامة في تحسين الوضعية وزيادة القوة في عضلات الظهر.

وحيث أن 90٪ من كسور الورك مع عدد مهم من كسور الفقرات تحدث خلال السقوط، لذلك يجب اتباع وسائل الوقاية من السقوط لدى المرض المسنين ذو البنية الهشة. وتتضمن وسائل الحماية من السقوط في البيت كلاً من وضع قضبان الاستناد في الحمام وحواجز الأيدي على السلالم، وتجنب الحبال والسجاد المتدلية، وتأمين الإضاءة الجيدة بجانب السرير، ووضع المواد في المطبخ بشكل يسهل الوصول إليه. هنالك وسائل أخرى للوقاية من السقوط تشمل الإقلال من الأدوية التي تسبب الدوخة أو هبوط التوتر الانتصابي (إن أمكن) وتقييم الحاجة إلى الأجهزة المساعدة (العصا، الأداة المساعدة على المشي walker)، مع التأكيد على ارتداء لباس القدم المناسب وتأمين الرؤية الجيدة. بالإضافة إلى ذلك، تظهر العديد من الدراسات الحديثة أن حاميات الورك تنقص بشكل واضح من كسور الورك لدى المرضى الخاضعين للتمريض في المنزل. لكن ما يزال هنالك مطاوعة قليلة لهذه المنتجات.

## المعالجة

### المعالجة المعيضة للهرمون

إن آلية عمل المعالجة المعيضة هرمونياً أو الأستروجين هي آلية متعددة العوامل: حيث يتداخل الأستروجين مع العديد من السيتوكينات الموضعية، والتي تؤثر بدورها على فعالية بانيات الليف وكاسرات الليف. كما يؤدي الأستروجين إلى زيادة امتصاص الكالسيوم ويثبط تأثير هرمون جارات الدرق المؤدي إلى فرط كلس الدم. وتشير الدراسات إلى أن الأستروجين يؤدي، لوحده أو مع البروجسترون (ميدروكسي بروجسترون أو بروجسترون مؤين مجهري) بشكل مستمر أو متقطع، إلى تحسين الكتلة العظمية عند النسوة بعد سن اليأس. وحديثاً، هنالك عدة دراسات تظهر أن إعطاء 0.625ملغ من البروجسترون المقترن (أو ما يعادله) يؤمن الحد الأعظمي من الزيادة في الكثافة العظمية، كما أن الجرعات الأقل مثل 0.3-0.45 ملغ يومياً تؤمن أيضاً بعض التحسن في الكتلة العظمية. وقد أشارت استقصاءات مبادرة مركز صحة النساء (دراسة متعددة المراكز عشوائية كبيرة جيدة التحكم حول HRT ) إلى تناقص 36٪ في نسبة حدوث كسور الورك والفقرات بعد 5.2 سنة. وبالإضافة إلى التحسين في الكتلة العظمية، تتضمن الفوائد الأخرى كلاً من تحسين النمط الشحمي، وإنقاص نسبة سرطان الكولون وأعراض سن اليأس. لكن هنالك أيضاً عوامل خطورة فعالة يجب أخذها بعين الاعتبار عند اعتماد المعالجة HRT، وتشمل زيادة خطورة حدوث الحوادث القلبية الوعائية. وسرطان الثدي والخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية ومشاكل المرارة.

### الأدوية المعدلة انتقائياً لمستقبل الأستروجين

تظهر هذه الأدوية المعدلة انتقائياً لمستقبل الأستروجين (SERMs) بعض التأثيرات المشابهة للأستروجين والمعاكسة للأستروجين أيضاً. وقد تم قبول Raloxifene (وهو SERM) حديثاً في الوقاية من تخلخل العظام ومعالجته. وقد أظهرت دراسة النتائج المتعددة لتقييم الرالوكسيفين (MORE) أن الكتلة العظمية تزداد بنسبة 4٪ في الشوك و2.5٪ في عنق الفخذ خلال 3سنوات. ويترافق ذلك مع تناقص حوالي 50٪ في كسور الفقرات. لا توجد تبدلات في كسور الورك وغير كسور الفقرات (الجدول 75-5). وتترافق المعالجة أيضاً مع تحسن حالة

الجدول 75-5. المعالجات المقبولة من قبل FDA في الوقاية من تخلخل العظام ومعالجتها

| العامل | الوقاية | المعالجة | الجرعة | إنقاص كسور الفقرات | إنقاص كسور الورك |
|---|---|---|---|---|---|
| HRT | نعم | التدبير | 0.625 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً من الأستروجين المقترن او ما يعادله (0.45-0.3 ملغ متوافر أيضاً) | لا | نعم |
| الرالوكسيفين | نعم | نعم | 60 ملغ فموياً ثلاث مرات يوميا | نعم | لا |
| الألندرونات | نعم | نعم | الوقاية: 5 ملغ يومياً، 35 ملغ أسبوعياً<br>العلاج: 10 ملغ يومياً، 70 ملغ أسبوعياً | نعم | نعم |
| الريسيندرونات | نعم | نعم | الوقاية والعلاج: 5 ملغ يومياً، 35 ملغ أسبوعياً | نعم | نعم |
| التري باراتيد [PTH(1-34)] | لا | نعم | 20 مكغ تحت الجلد يومياً | نعم | لا |
| الكالسيتونين | لا | نعم | 200 وحدة دولية يومياً عبر الفم | نعم | لا |

FDA= منظمة الغذاء والدواء، HRT= المعالجة المعيضة هرمونياً

الشحوم (كما يبدو في إنقاص مستوى الكولسترول الكلي والكولسترول ذو الليبو بروتين منخفض الكثافة). ولا تحدث تغييرات في الشحوم الثلاثية. بالإضافة إلى ذلك، تشير التقارير الباكرة إلى تناقص 30٪ في نسبة حدوث سرطان الثدي. لا يترافق الرالوكسيفين مع فرط تنسج بطانة الرحم، لذلك لا يحدث لدى المريضات نزف أو ضائعات. وكذلك، لا يحدث لديهن تورم أو مضض في الثدي. وتمتلك المريضات نفس المقدار الصغير من خطورة حدوث الخثار الوريدي العميق أو الصمة الرئوية الملاحظ لدى المعالجة المعيضة هرمونياً. لا يؤدي الرالوكسيفين إلى غياب أعراض سن اليأس، مثل التوهجات الحارة. ويمكن إعطاء الرالوكسيفين مع أو بدون الطعام بشكل فموي بجرعة 60ملغ يومياً. وتقوم الدراسات الحالية باختبار الرالوكسيفين من ناحية نتائجه القلبية الوعائية ومنع سرطان الثدي لدى المريضات عالية الخطورة.

يعتبر التاموكسيفين من SERM ويستخدم في معالجة سرطان الثدي. وهنالك بعض الدراسات الوبائية تشير إلى تناقص نسبة حدوث الكسور لدى هؤلاء المريضات، لكن لم تثبت حتى الآن فعالية التاموكسيفين في الوقاية من تخلخل العظام أو علاجه.

## البيسفوسفونات

تقوم البيسفوسفونات بتثبيط سبل تركيب الكولسترول في كاسرات العظم، وبالتالي تؤدي إلى موت خلوي باكر وتثبيط هجرة كاسرات العظم والتصاقها. وفي الولايات المتحدة، تم قبول أدوية الألندرونات والريسيندرونات (من هذه الزمرة) لاستخدامها في الوقاية من تخلخل العظام ومعالجتها. وقد أظهر الألندرونات فعالية في زيادة الكتلة العظمية بحوالي 8٪ في الشوك و4٪ في الورك خلال 3 سنوات. وقد ترافق ذلك مع تناقص حوالي 50٪ في كسور الشوك والورك ومقدم الساعد (لاحظ الجدول 75-5). يتم وصف الألندرونات بجرعة 5 ملغ مرة يومياً أو 35 ملغ مرة أسبوعياً في الوقاية من تخلخل العظام وبجرعة 10 ملغ مرة يومياً أو 70 ملغ مرة أسبوعياً في معالجة تخلخل العظام. ويمكن استخدام الألندرونات لدى الرجال ولدى مرضى تخلخل العظام المحدث بالستيروئيدات القشرية السكرية.

لقد أثبت الريسيندرونات أيضاً فعالية في الوقاية من تخلخل العظام ومعالجتها بجرعة تبلغ 5ملغ/يوم أو 35 ملغ/أسبوع. وقد أظهرت الدراسات عالية الوحدة متعددة المراكز تحسناً في الكتلة العظمية يقارب 6-7٪ في الشوك و3٪ في الورك خلال 3 سنوات. بالإضافة إلى ذلك، هنالك تناقص حوالي 50٪ في نسبة حدوث كسور الفقرات و40٪ في نسبة حدوث كسور الفخذ (الجدول 75-5). كما تم قبول الريسيندرونات لدى مرضى تخلخل العظام المحدث بالستيروئيدات القشرية السكرية.

## الكالسيتونين

يتألف الكالسيتونين من ببتيد ذو 32 حمض أميني، ويتم إنتاجه من قبل الخلايا جانب الجريبية في الغدة الدرقية. وقد تم قبوله حديثاً بجرعة تحت الجلد، لكنه نادراً ما يستخدم بسبب تأثيراته الجانبية الفعالة وغلائه. لقد تم قبوله أيضاً من قبل منظمة الغذاء والدواء (FDA) في معالجة تخلخل العظام بعد سن اليأس عبر الطريق الأنفي بجرعة تبلغ 200وحدة دولية /يوم، بحيث تعطي بالمنخرين بشكل متناوب. ولم تظهر دراسة PROOF (و هي دراسة كبيرة متعددة المراكز) أية تبدلات مميزة في الكثافة المعدنية العظمية خلال 3 سنوات من المعالجة. لكن هذه الجرعة (200 وحدة دولية / يوم) ترافقت مع تناقص 50٪ في نسب حدوث كسور الفقرات (الجدول 75-5). ولم تكن هنالك أية تأثيرات على كسور الورك وغير كسور الفقرات.

## هرمون جارات الدرق

يعتبر هرمون جارات الدرق PTH عاملاً استقلابياً بناءاً، ويؤدي إلى زيادة واضحة في الكثافة المعدنية العظمية كما ينقص نسب حدوث كسور الفقرات وغير الفقرات لأكثر من 18 شهر. وفي دراسة كبيرة للنسوة بعد سن اليأس، تبين أن التريباراتيد [ PTH(1-34) ] بجرعة 20 مكغ يؤدي إلى زيادة الكثافة المعدنية العظمية في الشوك بمعدل 9.7٪، وفي الورك بمعدل 2.6٪، ويترافق مع تناقص بنسب 65٪ في معدل حدوث كسور الفقرات وبنسبة 53٪ في معدل حدوث كسور غير الفقرات. يتم إعطاء هذا الدواء تحت الجلد بجرعة يومية وقد تمت الموافقة عليه من قبل FDA. وهنالك أشكال أخرى لـ PTH (مثل [PTH (1-84)]) وعوامل بناءة أخرى (مثل PTHrP) ما تزال خاضعة للدراسة.

## معالجات مستقبلية

هنالك دراسات تجري حالياً حول عوامل معاكسة للارتشاف جديدة مثل البيسفوسفونات طويلة أمد التأثير وعناصر جديدة من SERMs. وقد تبين أن السترونتيوم حالياً هو عامل فعال في معالجة تخلخل العظام. وما تزال الآلية الدقيقة لهذا الدواء غير مفهومة بشكل كامل، لكن يعتقد أنه يحرض تكاثر بانيات العظم ويثبط تشكيل كاسرات العظم. وتشير الدراسات الباكرة على النسوة بعد سن اليأس زيادة في الكتلة العظمية وتناقص في نسبة حدوث كسور فقرات جديدة.

لقد تم اختبار المعالجة المشتركة بين عنصرين من العناصر المضادة للارتشاف أو بين عنصر مضاد للارتشاف وعنصر ذو استقلاب باني. وتتضمن الدراسات التي تستقصي اشتراك عنصرين مضادين للارتشاف استخدام HRT مع الألندرونات، أو HRT مع الريسدرونات، أو الألندرونات مع التاموكسيفين. وبشكل عام، أظهرت دراسات المعالجات المشتركة حدوث تحسن أكبر في الكتلة العظمية مقارنة مع المعالجة أحادية العنصر. ورغم أن المعالجة المضاعفة بالأدوية المضادة للارتشاف تبدو آمنة وجيدة التحمل، إلا أن الدراسات لم تظهر تناقصاً أكبر في نسب حدوث الكسور. لذلك، لا يبدو واضحاً فيما إذا كانت المعالجة المشتركة سوف تكون مفيدة من ناحية نتائج الكسور. لقد أظهرت الدراسات تحسناً أفضل في الكثافة المعدنية العظمية عند استخدام PTH مع HRT مقارنة مع استخدام HRT لوحدها. وتقوم الدراسات الجارية حالياً باختبار فعالية تشارك الـ PTH مع البيسفوسفونات، وبشكل خاص فيما إذا كانت هذه الأدوية يجب أن تعطى بشكل متعاقب أو معاً. أو أن تعطى معاً ويتلوها استخدام معالجة بعنصر مضاد للارتشاف فقط.

## تصنيع الفقرات أو Kyphoplasty

تشمل عملية تصنيع الفقرات vertebroplasty حقن اسمنت (بولي ميتيل ميتا كريلات) ضمن فقرة منضغطة بغية حماية جسم الفقرة من حدوث انهدام إضافي. وبشكل بديل، في عملية kyphoplasty يتم إدخال بالون إلى داخل جسم الفقرة بغية تمديده. ومن ثم يتم وضع اسمنت داخل البالون. ولا يؤدي ذلك إلى تمدد جسم الفقرة فقط، بل أيضاً يزيد قليلاً من ارتفاعها. ورغم عدم وجود دراسات كافية حول هذه العمليات، إلا أن الدراسات تظهر تناقصاً واضحاً في الألم. وهنالك حاجة إلى إجراء المزيد من الدراسات لتحديد فيما إذا كان هنالك اختلاف في النتائج بين تصنيع الفقرات أو kyphoplasty أو فيما إذا كان هنالك مخاطر هامة للفقرة المجاورة بعد هذه التداخلات. وحديثاً، ينصح بهذه العمليات فقط لدى مرضى الألم الشديد التالي لكسور الفقرات، ولا تجرى بشكل روتيني في المرضى غير العرضيين المصابين بتخلخل عظام الفقرات.

XIV

الفصل 76

# داء باجيت في العظام

يعتبر داء باجيت Paget السبب الثاني الأكثر شيوعاً للآفة العظمية بعد تخلخل العظام. وبالمقارنة مع الآفات العظمية الاستقلابية الأخرى (المذكورة في فصل سابق) التي تكون منتشرة وتصيب كامل الهيكل العظمي، يعتبر داء باجيت آفة عظمية بؤرية. وقد يكون أحادي الموضع (يصيب عظم واحد) أو عديد المواضع (يصيب عظام متعددة). كما أنه مرض مزمن. لكن، خلال السير الطويل للمرض، نادراً ما تتطور آفات أخرى. وما يزال الوصف السريري لداء باجيت الذي أورده السير جيمس باجيت منذ حوالي 100 سنة مقبولاً حتى وقتنا الحاضر. ويتجلى الاضطراب الخلوي الرئيسي في داء باجيت بزيادة الارتشاف العظمي بكاسرات العظم. ويتلو هذا الارتشاف العظمي الكثيف تشكل وافر لعظم جديد يكون ذو نوعية سيئة. تكون الغالبية العظمى من مرضى داء باجيت لا عرضيين ويتم كشفهم بزيادة مستويات الفوسفاتاز القلوية في المصل أو بشكل غير متوقع على صورة أشعة بسيطة تجرى روتينياً. لكن هنالك نسبة هامة من المرضى تتظاهر بألم عظمي، أو تشوه هيكلي، أو كسور، أو قصور قلبي عالي النتاج، أو متلازمات انضغاط عصبي. ويعتبر الاختلاط الأكثر رهبة لداء باجيت هو حدوث العرن العظمي osteosarcoma على آفة باجيت. ورغم أن ذلك يعتبر نادراً نسبياً (<1٪)، إلا أن نسبة حدوث العرن العظمي لدى مرضى داء باجيت تكون أعلى بـ 1000 ضعف من نسبة حدوثها عند الأشخاص الطبيعيين بنفس الفئة العمرية.

## الحدوث والانتشار

يصيب داء باجيت حوالي 2-3٪ من التعداد السكاني فوق عمر ال 45 سنة في الولايات المتحدة. ويعتبر شائعاً في بريطانيا العظمى وألمانيا وفرنسا وأستراليا ونيوزيلندة، في حين يكون نادراً في الدول الاسكندنافية وآسيا وأفريقيا والشرق الأوسط العربي. وقد تصل نسبة الحدوث في بعض مناطق بريطانيا العظمى إلى حوالي 5-7٪. لكن يبدو أن نسبة حدوث داء باجيت قد تناقصت خلال العشرين سنة الماضية لأسباب غير معروفة. غالباً ما يتم تشخيص داء باجيت لدى مرضى تجاوزوا الخمسين سنة من العمر ونادراً ما يتم تشخيصه لدى أشخاص تحت عمر الأربعين. ويتوقع أن تكون هنالك زيادة بمعدل الضعف في نسبة الحدوث مع مرور كل عقد من العمر بعد سن الخمسين. يصيب داء باجيت النساء والرجال، لكن يبدو أن هنالك سيطرة قليلة لدى الذكور.

## السببية

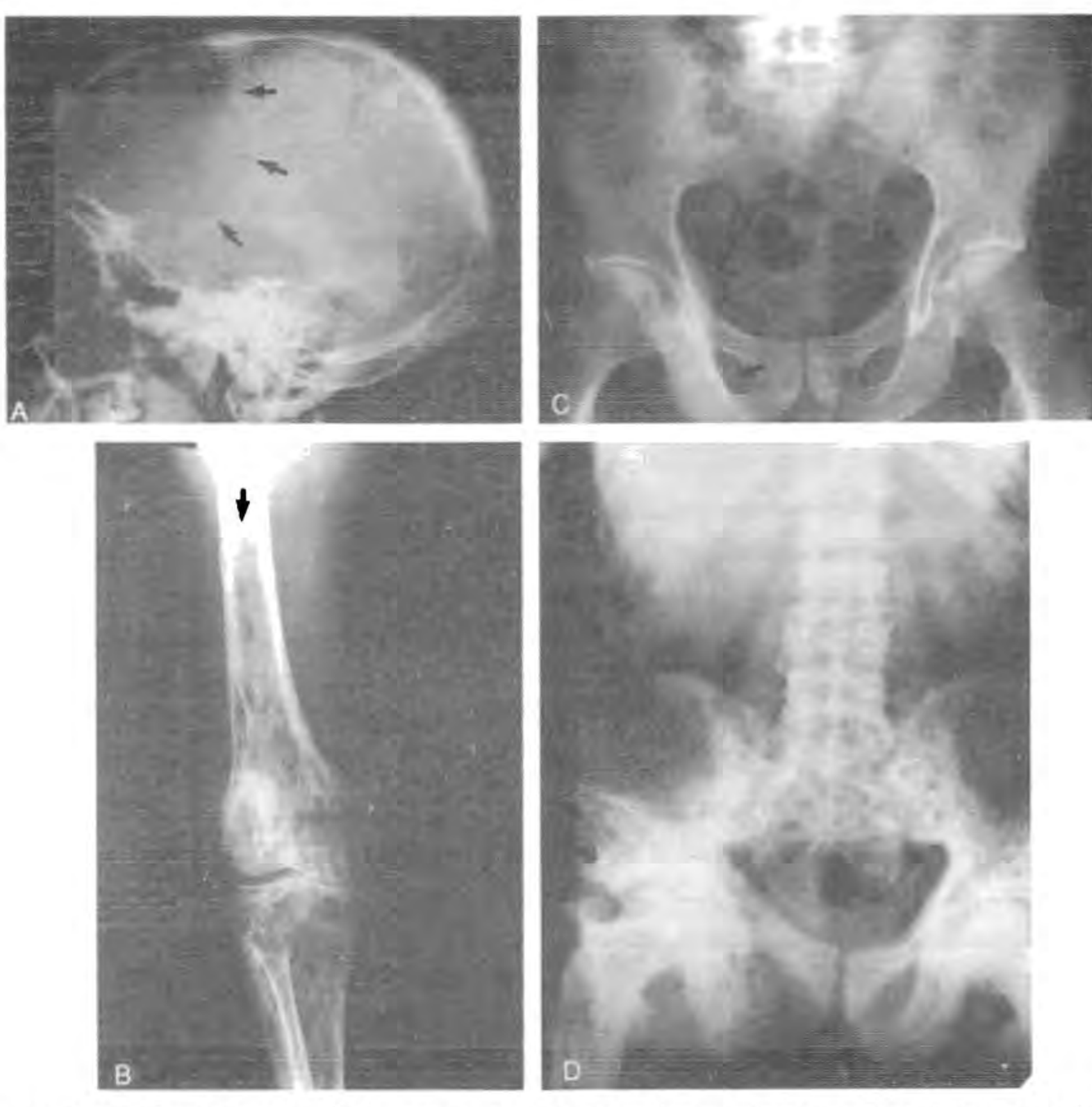
ما تزال سببية داء باجيت غير معروفة. وقد أشارت الدراسات المجراة خلال الثلاثين سنة الماضية (بما فيها دراسات الكيمياء النسيجية المناعية ودراسات البنية الفائقة ودراسات التهجين في الموضع in situ hybridization) إلى احتمال وجود سبب حموي لداء باجيت. إن كاسرات العظم في آفات باجيت تزداد بشكل واضح في الحجم والعدد. وهنالك مظهر ملفت للنظر في كاسرات العظم من آفة باجيت وهو الاشتمالات النووية المميزة التي تكون مشابهة للمحافظ النووية للحمات شبيهة المخاطية paramyxoviruses. وقد أظهرت عدة مجموعات أن هذه الاشتمالات النووية تتصالب مع الأضداد الموجهة ضد الحمات الراشحة التنفسية المخلاة respiratory syncytial virus وحمات الحصبة measles وحمات canin distemper. بالإضافة إلى ذلك، تبين في دراسات التهجين في الموضع وجود ترجمات لمحافظ حمات الحصبة في كاسرات العظم المصابة بداء باجيت. وحديثاً، أظهر فريدريك وزملاؤه وجود تسلسل كامل لبروتين محافظ حمات الحصبة لدى مريض مصاب بداء باجيت. وكدعم إضافي للدور الفعال الذي تلعبه الحمات شبيهة المخاطية في داء باجيت، قام كوري هارا وزملاؤه بإحداث إصابة حموية بمورثة محفظة حمات الحصبة لدى طلائع كاسرات عظم طبيعية وأظهروا أن الكاسرات الناتجة أصبحت مشابهة لكاسرات العظم في داء باجيت، وأظهرت مجموعات أخرى في بريطانيا العظمى أن حمة canin distemper تكون موجودة في كاسرات العظم في داء باجيت. لكن الاستقصاءات الأخرى فشلت في كشف ترجمات للحمات شبيهة المخاطية في كاسرات العظم المصابة بداء باجيت أو طلائعها. وبالتالي بقي دور الحمات شبيهة المخاطية في سببية داء باجيت مثاراً للجدل.

بالإضافة إلى السببية الحموية لداء باجيت، يوجد تأثير وراثي فعال. وقد أظهرت العديد من العائلات وجود انتقال أفقي لداء باجيت بشكل جسمي قاهر. وقد أدت الأسر الكبيرة إلى تمييز عدة مواقع صبغية لداء باجيت، منها الصبغيات 18 و5 و6 و2. وقد تم حالياً تمييز طفرة على الصبغي 5 ارتبطت مع داء باجيت في عائلة كبيرة من كويبك Quebec. تعطي هذه المورثة شفرة لـ sequestosome 1، وهو بروتين قد يتدخل في سبيل الإشارة المرتبطة بالـ RANK. كما تم تحديد طفرة على هذه المورثة أيضاً لدى قسم صغير من مرضى داء باجيت متفرقين من نفس المنطقة (بدلاً من مرضى من نفس العائلة). بالإضافة إلى ذلك تم تحديد طفرة على مورثة RANK على الصبغي 18 لدى عائلة يابانية ذات بدء باكر جداً لداء باجيت. تعتبر رابطة RANK ومستقبلها (RANK) عوامل أساسية تتدخل في تشكيل كاسرات العظم وبقياها.

## الإمراضية والفيزيولوجية المرضية

في آفات باجيت، تزداد كاسرات العظم في العدد والحجم كما تتميز بزيادة المتقدرات والشبكة الهيولية الباطنة الخشنة، ويتوافق ذلك عادة مع زيادة الفعالية الاستقلابية. أما بانيات العظم التي تكون طبيعية شكلياً فتزداد أيضاً في هذه الآفات، مع تشكل كميات كبيرة من العظم المنسوج في الآفة. وتكون هذه الزيادة الواضحة في فعالية بانيات العظم هي المسئولة عن الآفات التصلبية المشاهدة بشكل نموذجي على الصورة الشعاعية (الشكل 76-1)، وعن زيادة قنص المادة المشعة على ومضان العظم (الشكل 76-2)، وعن الزيادة في مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل (وهي العلامة الكيماوية الحيوية المميزة في داء باجيت). تزداد توعية العظم الشاذ بحيث أن العظم غالباً ما يكون دافئاً باللمس. ولدى المرضى المسنين المصابين بداء باجيت متعدد المواضع، قد يؤدي ازدياد جريان الدم إلى العظم المصاب بداء باجيت إلى قصور قلب عالي النتاج. وفي أغلب الأحيان، تصبح آفات باجيت متصلبة.

غالباً ما تكون زيادة الارتشاف العظمي ناجمة عن زيادة إنتاج السيتوكينات التي تعزز تشكل كاسرات العظم. على سبيل المثال، تزداد مستويات الانترلوكين-6 (وهو محرض فعال لتشكيل كاسرات العظم) في آفات باجيت في حين تكون طبيعية في العظم الطبيعي (لدى المريض). كذلك، تزداد أيضاً مستويات رابط RANK في الآفات المصابة بداء باجيت، وليس في العظام غير المصابة لدى نفس المريض. لم يتم حتى الآن تمييز العوامل التي تعزز تشكيل العظم بشكل واضح،




**الشكل 76-1.** شذوذات شعاعية نموذجية لدى مرضى داء باجيت. A= منطقة تخلخل عظام في الجمجمة. B= آفات حالة في الفخذ مع آفة "الجزء العريض من النبات" blade of grass المميزة. C= إصابة مدمرة للفرع الوركي الأيمن لعظم الحوض مع تسمك القشر الأنسي. D= اجتماع المرض الحال والمدمر والذي يصيب كامل الحوض مع الفقرة القطنية الرابعة والخامسة ورأس الفخذ بالجهتين.

**الشكل 76-2.** ومضان عظمي لكامل الجسم يظهر اضطرابات لدى مريض مصاب بداء باجيت متعدد المواضع. يلاحظ ازدياد القنص للمادة المشعة في الجمجمة والعضد الأيمن والحوض والفخذ الأيمن والظنبوب الأيسر.

لكنها قد تشمل عامل النمو المحول بيتا و/أو عامل النمو الشبيه بالأنسولين و/أو عامل نمو مصورات الليف، التي تكون موجودة بكميات عالية في العظم وقد تتحرر بتأثير الارتشاف العظمي بكاسرات العظم.

## التظاهرات السريرية

إن داء باجيتيمكن أن يصيب أي موضع في الهيكل. وفي أغلب الأحيان تظهر الإصابة في الحوض والفقرات والجمجمة والظنبوب والفخذ. قد تكون أحادية الموضع (تصيب عظماً واحداً فقط) أو متعددة المواضع (تصيب عظمين أو أكثر)، وغالباً ما تكون غير متناظرة في توزعها. ورغم أن تطور الإصابة قد يحدث في موضع ما، إلا أن ظهور آفات جديدة يعتبر نادراً. وكما ذكرنا سابقاً، تكون الغالبية العظمى من مرضى داء باجيت غير عرضية وتكشف بارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية في المصل أو بشكل غير متوقع على صورة أشعة بسيطة تجرى روتينياً. وضمن أولئك الذين تكون الإصابة عرضية لديهم، يكون الألم العظمي هو الشكوى الأكثر شيوعاً، مع كون الألم في الظهر والركبة والورك هي الأعراض الكلاسيكية (الجدول 76-1). قد يكون الألم في داء باجيت ناجماً عن آفة باجيت نفسها أو (وهو الأغلب) ينجم عن خلع مفصلي وانضغاط عصبي ناجم عن آفة باجيت مجاورة.

غالباً ما يكون التهاب المفاصل موجوداً في المفاصل القريبة من المناطق المصابة بداء باجيت، خاصة عندما يكون العظم جانب الغضروفي مصاباً أو عندما تكون استقامة المفصل متأثرة بسبب العظام المتضخمة أو المصابة بالخلع. تحدث التشوهات الهيكلية بشكل أكثر شيوعاً في المناطق المصابة في الجمجمة والعظام الطويلة في الطرفين السفليين. قد تتضخم الجمجمة وقد تؤدي إصابة العظم الصدغي إلى التأثير على السمع، وقد تسبب شلل في أعصاب قحفية أخرى أو الصداع. كما أن طراوة قاعدة الجمجمة يمكن أن يؤدي إلى التسطح (تسطح القاعدة platybasia) مع حدوث الإغماد invagination القاعدي، وقد تؤدي إلى متلازمات انضغاط الحبل الشوكي والأعصاب القحفية. تتقوس العظام الطويلة المصابة في الطرفين السفليين. كما أن الكسور التصدعية على طول السطح المحدب للعظام الطويلة والكسور المرضية في العظام الحاملة لثقل الجسم لا تكون نادرة. قد تتطور حالات انضغاط الحبل الشوكي أو الجذر العصبي مع حدوث الألم والضعف الجذري عند تضخم آفات باجيت في الشوك. وحيث أن آفات باجيت تميل لأن تكون عالية التوعية، لذلك يكون هنالك زيادة في دفء الجلد فوق المناطق المصابة.

| الجدول 76-1. التظاهرات السريرية لداء باجيت: |
| --- |
| ألم عضلي هيكلي |
| التهاب مفاصل تنكسي في المفاصل القريبة لمنطقة الإصابة |
| الصداع |
| تشوه هيكلي |
| كسور مرضية |
| تضخم الجمجمة |
| الحمامى والدفء فوق العظام المصابة |
| فقدان السمع |
| تسطح القاعدة مع أو بدون إغماد قاعدي |
| متلازمات الانضغاط العصبي |
| هجمات نظيرة وعائية في الشبكية |
| زيادة النتاج القلبي، وفي حالات نادرة قصور القلب الاحتقاني |
| اورام عظمية |
| عرن عظمي المنشأ |
| عرن ليفي |
| عرن غضروفي |
| ورم حبيبي تعويضي |
| ورم الخلية العملاقة |
| شذوذات مخبرية: |
| زيادة مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل (الجزء العظمي) |
| زيادة هيدروكسي برولين في البول |
| فرط كلس البول وفرط كلس الدم أثناء عدم التحريك |
| فرط حمض البول في الدم |
| صور شعاعية مميزة |
| زيادة القنص على الومضان العظمي |

## الاختلاطات والحالات المرافقة

يعتبر التهاب المفاصل arthritis الثانوي اختلاطاً شائعاً ومقعداً لداء باجيت حول المفاصل. قد يحدث فرط حمض البول في الدم مع داء النقرس بشكل أكثر تكراراً لدى مرضى داء باجيت. كما أن آفات باجيت شديدة التوعية قد تسبب حدوث متلازمة السرقة الوعائية vascular steal. وقد يحدث قصور قلبي عالي النتاج في الحالات الشديدة. إلا أن الاختلاط الأكثر جدية لداء باجيت هو التتكس العرني الورمي sarcomatous degeneration. وهو يحدث غالباً في سياق الآفة متعددة المواضع الشديدة، وقد تعلن بزيادة مفاجئة في الألم، أو كتلة نسج رخوة، أو زيادة مفاجئة في مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل، أو بشكل كسر مرضي. ورغم أنها نادرة جداً (<1٪)، إلا أن نسبة حدوث العرن العظمي لدى مرضى داء باجيت تكون أعلى بـ 1000 ضعف من نسبة حدوثها عند الأشخاص الطبيعيين بنفس الفئة العمرية. وتعتبر السبب الأساسي للموت بسبب داء باجيت. تكون معظم الأورام من نمط العرن العظمي، لكن قد نشاهد حالات من العرن الليفي fibrosarcoma والعرن الغضروفي chondrosarcoma.

## التقييم التشخيصي

إن أفضل طريقة لتشخيص داء باجيت هي تشارك المؤشرات الكيماوية الحيوية للتحول العظمي مع الشذوذات الشعاعية. حيث أن المؤشرات الكيماوية الحيوية لتشكل العظم (مثل الفوسفاتاز القلوية في المصل) والارتشاف العظمي (مثل هيدروكسي برولين البول) تزداد عادة لدى مرضى الإصابة الفعالة. وتعتبر مستويات الفوسفاتاز القلوية في المصل وديهيدروكسي برولين في البول والتيلوببتيد N للكولاجين من النمط I المتصالب مشعرات أكثر حساسية لتقييم المرض لدى مرضى مصابين بدرجات منخفضة من الفعالية المرضية للآفة. يكون مستوى الأوستيوكالسين في المصل (وهو مشعر آخر لتشكيل العظم) عادة ضمن المجال الطبيعي ولا يعتبر مشعراً مفيداً سريرياً في تقييم فعالية الإصابة. ولدى معظم مرضى داء باجيت، يشكل الفوسفاتاز القلوية الكلية في المصل مشعراً كافياً على فعالية المرض.

يعتبر الومضان العظمي عند وضع التشخيص الاختبار الأكثر فائدة في تحديد موضع وامتداد الآفات (انظر الشكل 76-2). كما أن الصور الشعاعية للمناطق المصابة تؤكد وجود داء باجيت وتكون مفيدة في تقييم اختلاطات المرض وتطوره الموضعي (انظر الشكل 76-1). إن الشذوذات الشعاعية المشاهدة على الصور الشعاعية الكلاسيكية يمكن أن تعكس أحد ثلاث مراحل مميزة لآفات باجيت. تكون الآفات الأبكر هي آفات حالة للعظم، والتي تشاهد بشكل منطقة تخلخل عظام في الجمجمة (الشكل 76-1 A) أو تطور آفة الجزء العريض من النبات في العظام الطويلة (الشكل 76-1 B). في حين أن التسمك القشري وخشونة الحواف الحويجزية وكلاً من الآفات الحالة للعظم والتصلبية في نفس العظم (الشكل 76-1 C) تكون مميزة للمرحلة الثانية من المرض. وفي المرحلة الأخيرة، تشاهد الآفات التصلبية بشكل أساسي وغالباً ما تترافق مع زيادة في عرض العظم (الشكل 76-1 D). نادراً ما تكون هنالك حاجة للخزعة العظمية من أجل تشخيص داء باجيت ويجب تجنبها في المناطق الحاملة لثقل الجسم.

## المعالجة

يتجلى الهدفان الأساسيان للمعالجة بزوال الأعراض ومنع حدوث الاختلاطات. تستطب المعالجة في الحالات الأربع التالية:

1. المرضى ذوي الأعراض الناجمة عن داء باجيت الفعال استقلابياً (مثل الألم العظمي والصداع والاختلاطات العصبية).
2. المرضى الذين سوف يخضعون لجراحة انتقائية على موضع داء باجيت، وذلك من أجل إنقاص الجريان الدموي وتقليل فقدان الدم أثناء الجراحة إلى الحد الأدنى.
3. في تدبير فرط كلس الدم، والذي هو اختلاط نادر عندما يتم عدم تحريك مريض داء باجيت شديد لفترة طويلة من الزمن.
4. لدى مرضى الخطورة العالية لحدوث الاختلاطات إذا كان المرض يتطور موضعياً، مثل أولئك ذوي الخطورة لحدوث التقوس في العظام الطويلة، أو لحدوث فقدان السمع نتيجة لتضخم الجمجمة، أو لحدوث الاختلاطات العصبية الناجمة عن إصابة الفقرات، أو لحدوث التهاب المفاصل الثانوي عندما تكون هناك آفة باجيت متوضعة جانب مفصل رئيسي.

تتضمن معالجة داء باجيت عادة تشارك المعالجة غير الدوائية (مثل المعالجة الفيزيائية) مع المعالجة الدوائية. وتشمل المعالجة الدوائية كلاً من العوامل المضادة للارتشاف والمسكنات من أجل تدبير الألم. وتشكل البيسفوسفونات حجر الأساس في معالجة داء باجيت. حيث تؤدي هذه العوامل إلى إنقاص الارتشاف العظمي في مواضع الإصابة عبر تثبيط كاسرات العظم بشكل مباشر وغير مباشر. هنالك حديثاً خمس من هذه العوامل حصلت على موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية في معالجة داء باجيت، وهي الباميدرونات الوريدية والمستحضرات الفموية الأخرى وهي الإيتيندرونات والتيلودرونات والألندرونات والريسيدرونات. تعتبر الإيتيندرونات والتيلودرونات عوامل ذات فعالية أقل من البقية. سابقاً كان سلفات الإيتيندرونات هو العامل الوحيد المتوافر من هذه المجموعة الدوائية، وكان يتم وصفه بجرعة 400 ملغ/يوم لفترة 6 شهور يتلوها 6 شهور أخرى بدون علاج. ورغم فعاليته، أصبح استخدامه محدوداً بسبب ميله لإحداث آفات تمعدنية عند إعطائه بجرعات أكبر ولفترة زمنية أطول. ونادراً ما يتم استخدامه في الولايات المتحدة حالياً. ينصح بالتيلودرونات بجرعة 400ملغ/يوم لفترة 3 شهور.

لقد أدى طرح العوامل الأخرى الأكثر فعالية من هذه المجموعة (الباميدرونات والألندرونات والريسيدرونات) إلى حدوث تطور واضح في معالجة داء باجيت وغالباً ما تؤدي هذه العوامل إلى إحداث هجوع كيماوي حيوي لدى مرضى داء باجيت دون إحداث ضعف في التمعدن عند إعطائها بالجرعات المنصوح بها. يمكن أن يتم إعطاء الباميدروناتالوريدي بشكل مرة أو مرتين من التسريب لـ 60 ملغ لدى مرضى الدرجة المتوسطة من الإصابة. أما الدرجة الأكثر شدة فتحتاج إلى إعطاء 60-90ملغ أسبوعياً أو كل أسبوعين. وقد نحتاج إلى جرعات تراكمية 240-480 ملغ لدى بعض المرضى. يؤدي الألندرونات إلى عودة مشعرات التحول العظمي إلى الطبيعي بجرعة فموية تبلغ 40 ملغ/يوم لفترة 6 شهور. ويصاب أقل من 10٪ من المرضى المعالجين بالألندرونات بنكس كيماوي حيوي خلال 12 شهر. يمتلك الريسيدرونات

تأثيرات مشابهة على المشعرات الكيماوية الحيوية للتحول العظمي وينضح به بجرعة 30ملغ/يوم لفترة تبلغ شهرين. ينصح بالمعالجة المعيضة للفيتامين د والكالسيوم لدى المرضى المعالجين بالبيسفوسفونات الأكثر فعالية وذلك لمنع حدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي. يجب قياس مستويات الفوسفاتاز القلوية عند البدء وبعد 2-3 شهور من إتمام المعالجة. قد تحدث حالات من المقاومة لأحد هذه العوامل، لكن غالباً ما يستجيب المرضى لعامل آخر منها. لذلك، قد يكون بعض المرضى بحاجة إلى استخدام أكثر من دواء خلال التدبير طويل الأمد لهذا المرض.

كان كالسيتونين سمك السلمون يعتبر، في وقت ما، العلاج المفضل لمرضى داء باجيت. وكانت الجرعة المعتادة تبلغ 50-100 وحدة دولية /يوم عبر الحقن تحت الجلد، والتي تؤدي إلى تناقص مؤشرات التحول العظمي بحوالي 50٪ مع تناقص الألم العظمي وتراجع العديد من الاختلاطات الوعائية والعصبية المرافقة لهذا المرض. إلا أن المقاومة الثانوية لهذا الدواء لم تكن نادرة. ولا يعتبر فعالاً بقدر البيسفوسفونات. لذلك أصبح استعماله في وقتنا الحاضر محصوراً بشكل رئيسي بالمرضى غير القادرين على استخدام البيسفوسفونات.

غالباً ما يزول الألم الناجم عن تشوه العظم أو تبدلات التهاب المفاصل باستخدام الأستامينوفين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مثبطات السيكلوأوكسجيناز -2 الأحدث.

قد تستطب الجراحة العظمية في تدبير أفات داء باجيت عندما يحدث كسر تام عبر إحداها، وفي إعادة رصف الركبة المصابة بالتهاب مفصل شديد، وفي التبديل الكامل للمفصل في حالات مفصل الركبة أو الورك الشديدة. ويعتبر العلاج قبل الجراحة بالبيسفوسفونات أمراً كثير الأهمية من أجل إنقاص توعية الآفة، والذي يؤدي إلى إنقاص النزف أثناء الجراحة إلى الحد الأدنى. قد تستطب عمليات إزالة الانضغاط في حالات إصابة الأعصاب القحفية أو الشوكية بانضغاط لا يخف على العلاج الدوائي.

XV القسم

# أمراض النسيج الضام الجهاز العضلي الهيكلي



77 – مقاربة مريض الداء المفصلي
78 – التهاب المفاصل الرثياني
79 – اعتلالات المفاصل الفقارية.
80 – الذئبة الحمامية الجهازية.
81 – متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
82 – التصلب الجهازي (تصلب الجلد).
83 – الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب.
84 – متلازمة جوغرن.
85 – التهابات الأوعية.
86 – اعتلال المفاصل بالبلورات.
87 – التهاب العظم والمفصل.
88 – اضطراب النسج الرخوة غير المفصلية.
89 – التظاهرات المفصلية للأمراض الجهازية.



# الفصل 77

# مقاربة مريض الداء المفصلي

تشمل الأمراض المفصلية مجالاً من الاضطرابات العضلية الهيكلية والجهازية التي تشترك بإصابتها السريرية للمفاصل والأنسجة حول المفاصل. وتتراوح أسباب التهاب المفصل بين رض موضعي إلى خمج، النقرس، التهاب العظم والمفصل وأمراض النسيج الضام المناعية الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثياني والذئبة الحمامية الجهازية (SLE). وتعتمد إمكانية التمييز بين الحدثيات الموضعية والجهازية، على إجراء فحوصات تشخيصية منطقية والبدء بعلاجات مناسبة ومعتمدة على التقييم السريري الدقيق. وكما بمجالات أخرى، فإن القصة والفحص الفيزيائي هما الأهم، أما الفحوص المخبرية فهي مؤكدة للتشخيص وليست مشخصة. إن تقييم النسيج الضام يجري في السرير وليس في المخبر وبالتالي فإن وضع إعتلال النسيج الضام بالحسبان أو إلغاءه بالإعتماد على تقارير مخبرية ولذلك فإن عليه وبالتالي فهو إجراء غير حكيم.

## القصة والفحص السريري العضلي الهيكلي

إن مظاهر القصة السريرية التي تفيد في تمييز الأنماط المختلفة لالتهاب المفصل مذكورة بالجدولين 77-1 و77-2. يزود التقرير بالتوزعات السكانية للأمراض المختلفة بمعلومات مفيدة في التقييم عند التشخيص. تتظاهر اعتلالات المفاصل الفقرية غالباً في الشباب، SLE في الشابات، النقرس في الرجال بمنتصف العمر والنساء بعد الضهي، والتهاب العظم والمفصل في الكهول. وتختلف دلالات الألم غير المتناظر والإنتفاخ بالركبتين في مريض بعمر 70سنة عن مريض بعمر 20سنة. ولهذا فإن القصة الإمراضية تعتبر الأساس في تفريق اعتلالات المفصل الالتهابية واللاالتهابية. فالتهاب المفصل الالتهابي يتصف بألم عند الراحة، بيوسة صباحية، ويتحسن مع الحركة. أما في التهاب العظم والمفصل والإصابات العضلية الهيكلية اللامفصلية لا يتواجد الألم عادة عند الراحة وهو يحرض بالنشاط. أحياناً ورغم ذلك، تكون المفاصل المصابة بالتهاب العظم والمفصل متيبسة وتتحسن مبدئياً بالحركة، وبالنسبة للنقرس فهو مفاجئ، بينما التهاب المفصل الانتاني أقل منه بذلك، أما معظم الاضطرابات الأخرى فبطيئة ومخاتلة. ومن المواضيع الأساسية في قصة المريض أنماط إصابة المفصل من حيث التناظر، المظاهر المنتقلة، المفاصل الكبيرة بالمقارنة مع المفاصل الصغيرة والمواقع الوصفية لأمراض نوعية خاصة. تشاهد المظاهر الأساسية مثل الوهن، نقص الوزن والحمى في المرض المناعي الذاتي الجهازي والخمج لكن ليس بحالات موضعية أخرى.

بالفحص الفيزيائي، يجب أن يقيم الطبيب بعناية مدة الحركتين الفاعلة والمنفعلة بجميع المفاصل وأن يقدر وجود المضض، التورم، التشوه وانصبابات المفصل (الشكل 77 1). يكون المرضى عادة غير مدركين لشذوذات المفصل ممكنة الكشف، بما فيها التشوهات والانصباب، ووجود أياً منها يعتبر علامة على اعتلال المفصل. إن الألم المذكور قد ينتشر من موضع لآخر، وهذا المظهر قد يتوضح بالفحص. وبالتالي غالباً يكون ألم الركبة علامة لاعتلال الورك وقد تحريض توليد هذا الألم بفحص الورك. إن وجود التهاب غشاء زليل مجسوس، تسمك للغشاء الزليل مساعدة في تشخيص الالتهاب المفصل الالتهابي مثل التهاب المفصل الرثياني. تتميز الأمراض المختلفة بأنماط من إصابة المفصل وهذا يزودنا بمعلومات أساسية للتشخيص. فالإصابة المسيطرة للمفاصل بين السلاميات البعيدة تشاهد في الصداف والتهاب العظم والمفصل الالتهابي. أما اصابة المعصم وإصابة المفاصل المشطية السلامية فمعممتان تقريباً في التهاب المفاصل الرثياني لكنهما نادرتان في التهاب العظم والمفصل. قد يكشف فحص المحور الهيكلي تناقصاً بالانعطاف القطني وتناقصاً في الحركة الدائرية للنخاع الشوكي وكذلك تناقصاً في تمدد الصدر وهي مظاهر الالتهاب الفقر اللاصق والاعتلالات المفصلية الفقارية الأخرى.

وقد تصيب الأمراض المفصلية أي عضو في الجسم، فيجب أن يجري فحص فيزيائي كامل لجميع المرضى. وعلى الطبيب أن ينظر للتغيرات في قعر العين (SLE)، التهاب العنبة (التهاب المفصل الشبابي، اعتلال المفصل الفقري)، التهاب الملتحمة (متلازمة Reiter)، قرحات الفم والأغشية المخاطية الأخرى، (متلازمة Reiter، SLE، متلازمة Behcet)، الاعتلال الغدي اللمفاوي، (SLE، متلازمة Sjogern)، والآفات الجلدية، (صداف، تصلب الجلد SLE، التهاب الأوعية). غالباً ما تهمل الصداف بالفروة، السرة وثنية الشرج، تسمك جلد الأصابع في تصلب الجلد، وقرحات الغشاء المخاطي. قد يظهر فحص الرئة ما يدل على التليف الخلالي (تصلب الجلد، SLE، التهاب المفاصل الرثياني، التهاب العضلات). وقد يكشف التقييم القلبي قصوراً بالأبهر (SLE، التهاب فقار لاصق) أو ما يدل على اعتلال عضلة القلب (التصلب الجهازي، التهاب العضلات، الداء النشواني) أو فرط توتر بالرئة (التصلب الجهازي). قد تتواجد الاحتكاكات الجنبية والتامورية في SLE، التهاب مفاصل رثياني، وتصلب الجلد. ضخامة الكبد والطحال (SLE، التهاب المفاصل الرثياني) وانتفاخ البطن (تصلب الجلد) حيث تعتبر أيضاً مفاتيح سريرية قيمة. قد يكشف الفحص العضلي وهناً من التهاب العضلات، اعتلالاً عصبياً (التهاب الأوعية، SLE) أو اعتلالاً عضلياً (اعتلال العضل بالستيروئيد). ويعتبر الفحص

العصبي الكامل أمراً حيوياً فقد يكشف متلازمة النفق الرسغي، اعتلالاً عصبياً محيطياً مثل: (اعتلال عصبي غير متناظر حسي و/أو حركي في أسرة وعائية عديدة)، واعتلالاً في الجهاز العصبي المركزي (التهاب الأوعية، SLE).

وعند التقييم الأولي، يمكن السؤال الهام حول معرفة ما إذا كان تشخيص المرض وعلاجه يتطلب عناية اسعافية فائقة أم لا. والحدثيات الخمجية تنتمي بوضوح لهذه المجموعة. وإن وجود التهاب مفصل حاد

الجدول 77-1. اللامح السريرية المساعدة بتقييم التهاب المفاصل

| |
|---|
| العمر، الجنس، العرق، القصة العائلية |
| نمط إصابة المفصل |
| أحادي المفصل، قليل المفاصل، عديد المفاصل |
| مفاصل صغيرة أو كبيرة |
| التناظر |
| بدء سريع أو مخاتل |
| ألم التهابي أو لا التهابي (يبوسة صباحية، ألم ليلي ....) |
| وجود أعراض وعلامات أساسية (حمى، وهن، نقص وزن) |
| وجود التهاب غشاء زليل، التهاب جراب، التهاب وتر |
| إصابة أجهزة عضوية أخرى (طفح، آفات بالغشاء المخاطي، آفات الظفر) |
| وجود أمراض مرافقة لالتهاب المفصل (صداف، اعتلال أمعاء التهابي) |
| فقر الدم، بيلة البروتين، فرط آزوت الدم |
| وجود اعتلال مفصل تآكلي |

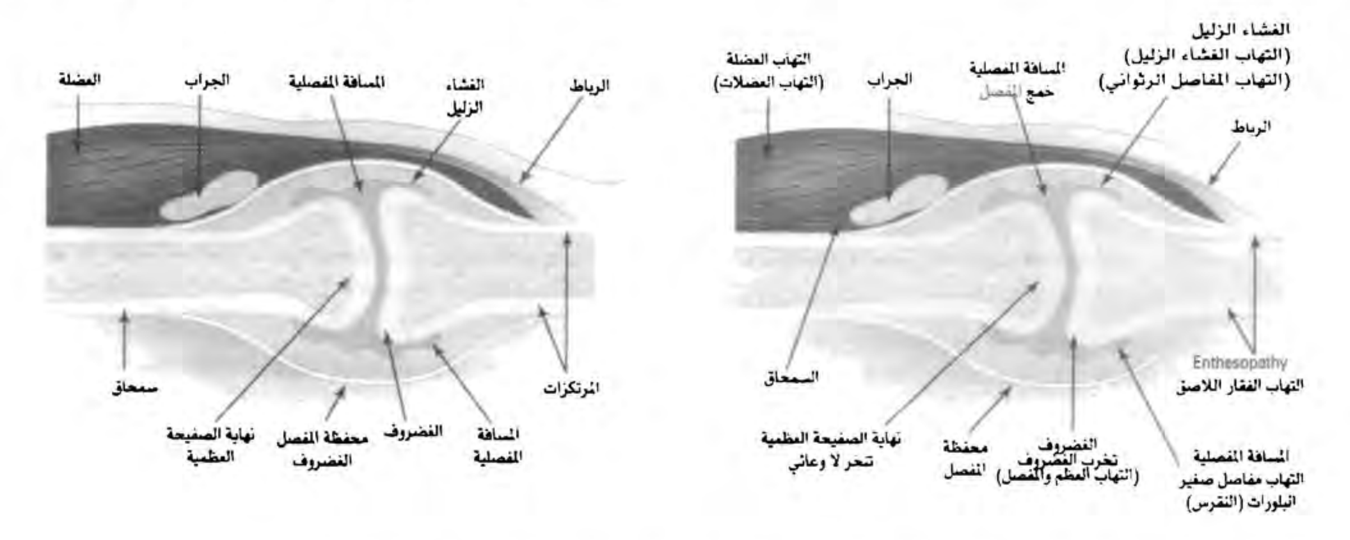
مترافق بحمى. حمى وعلامات جهازية مثل العرواءات والتعرق الليلي وكثرة البيض كله يدعم الخمج. وقد يتشارك التهاب المفصل النقرسي مع بعض أو كل هذه المظاهر السريرية لكنه يميل لأن يكون البدء المفاجئ أكثر. إن الالتهاب الممتد خلف حواف المفصل وصفي لالتهاب المفصل الانتاني وهو يشاهد بأمراض أخرى منها فقط الاعتلال بالبلورات والتهاب المفاصل الريثاني. إن الحدثيات خارج المفصل قد تقلد التهاب المفصل الخمجي. التهاب النسيج الخلوي، التهاب الأجربة الانتاني، التهاب غمد الوتر والتهاب الوريد. ويعتبر تحليل السائل الزليل هو مفتاح التشخيص.

وقد يحدث تاذر عصبي حاد أو انضغاط النخاع الشوكي، تمزق وتر وكسور بغياب رض واضح، وقد ينتج انضغاط النخاع الشوكي عن انفتاق قرص أو تحت خلع فقري. ويمكن أن يحدث تمزق لوتر بالتهاب مفصل التهابي، خصوصاً بالمعصم في التهاب المفاصل الريثاني. كسور الحوض وغيرها من كسور قد تشاهد بمرضى ترقق العظام ومرضى تلين العظام. تساعد الفحوص العضلية الهيكلية والعصبية في تحديد هذه الاضطرابات التي كل منها يستلزم معالجة عاجلة.

وفي الأمراض المفصلية الجهازية يكون البدء عادةً أكثر مخاتلة والمسار السريري متطاولاً، وتكون المعالجة أيضاً أقل إلحاحاً وقد يكون من الأسلم تأجيلها خصوصاً إذا كان التشخيص غير مؤكد. رغم ذلك فقد تحدث تهديدات خطيرة للحياة أو احتمال حدوث أذية في الأعضاء قد تكون خطيرة أو غير عكوسة في بعض الاضطرابات. قد يحدث لدى مرضى SLE والتهاب الأوعية الجهازي. اعتلال في الجهاز العصبي المركزي أو المحيطي بما فيه احتشاءات بالدماغ أو الأعصاب

الجدول 77-2. المظاهر المميزة لالتهاب المفاصل الشائعة

| الداء | التوزع السكاني | المفاصل المصابة | المظاهر الخاصة | الموجودات المخبرية |
|---|---|---|---|---|
| النقرس | الرجال، نساء ما بعد الضهي | وحيد المفصل او قليل المفاصل | نقرص إبهام القدم، بداية سريعة للهجمة، نقص عديدة المفاصل | SF بلورات، WBC عالي، PMN< %80 |
| التهاب المفصل الانتاني | أي عمر | مفاصل كبيرة عادة | حمى، عرواءات | SF، WBC عالي، PMN <90% |
| التهاب العظم والمفصل | يزداد مع تقدم السن أي عمر. | المفاصل الحاملة للوزن اليدان | – | SF غير التهابي |
| التهاب المفاصل الرثياني | الأغلب النساء بين 20-50سنة | متناظرة، مفاصل صغيرة | عقيدات رثوانية، اعتلال خارجي مفصلي | SF، WBC عالي، PMN <70% |
| متلازمة Reiter | الذكور الصغار | قليل المفاصل، غير متناظرة | التهاب الإحليل، الملتحمة، الجلد والأغشية المخاطية | SF، WBC متوسط، BMN > 50% |
| اعتلال المفصل الفقاري | الذكور الصغار إلى متوسطي العمر | الهيكل المحوري، الحوض (المفصل الحرقفي العجزي) | التهاب العنبة، قصور الأبهر، اعتلال المرتكزات | |
| الذئبة الحمامية الجهازية | الإناث في سن الحمل | اليدان، الركبتان | اعتلال مفصل غير تآكلي، أضداد ذاتية اعتلال الأعضاء العديدة | Sf، WBC قليل إلى متوسط، غالباً وحيدات النوى. 100% تقريباً لديهم أضداد للنوى |




**لشكل77-1** : (في اليسار) البنى التشريحية للجهاز العضلي الهيكلي (في اليمين) توضع الحدثيات المرضية العضلية الهيكلية (شكل ترسيمي)

المحيطية، التهاب كبب وكلية، اعتلال رئة نزي أو التهابي. اصبة بالشريان الكليلي، احتشاءات خلالية واحتشاءات إصبعية. وقد تشاهد خطورة فقد الأصبع أيضاً في تصلب الجلد داء رينو. كما يمكن أن تحدث نوب كلوية بتصلب الجلد، مع اعتلال وعائي يقود لاحتشاءات كلوية، فرط آزوت الدم، اعتلال أوعية دقيقة ارتفاع الضغط الشرياني الشديد وقد تستطب معالجة عاجلة في هذه الاضطرابات لمنع أو تحسين الأضرار الناجمة عن المرض. في التهاب الشريان ذي الخلايا العرطلة، يكون فقد البصر الحاد اختلاطاً ممكناً، والتشخيص يتطلب معالجة عاجلة حتى قبل الخزعة المؤكد. يجب أن يعالج التهاب العضلات الالتهابي الحاد بسرعة لأنه قد يتطور بسرعة ويصيب العضلات المسؤولة عن التنفس. وفي بعض الحالات، قد تحتجب إصابة الأعضاء الكبيرة، فعندما يشك بمرض جهازي يجب تقييم رئة وكليتي المريض بعناية.

## الفحوص المخبرية

كما لوحظ سابقاً، فإن تحليل السائل الزليل جزء هام من تقييم التهاب المفصل (77-3)، فهو يساعد في تمييز التهاب المفصل الالتهابي واللاالتهابي وقد يكون مشخصاً لالتهاب مفصل التهابي أو اعتلال بالبلورات، وبالتالي فإن رشف السائل وتحليله قبل المعالجة يعتبر أساسياً لصنع قرار ملائم.

ورغم أن الأضداد الذاتية تعتبر غالباً (دامغة) للأمراض الرثوية، فإن فائدتها في التشخيص ببعض المرضى أقل بكثير فعلياً مما هو شائع.

الجدول 77-3.

| المجموعة | التشخيص (مثال) | المظهر | تعداد البيض بالسائل الزليل/ مم$^3$ | الخلايا عديدة أشكال النزة (٪) |
|---|---|---|---|---|
| الطبيعي | التهاب العظم والمفصل، الرض | رائق أصفر شاحب | 0-200 | >10 |
| I. اللاالتهابي | الذئبة الحمامية الجهازية | رائق حتى عكر بشكل خفيف | 50-2000 (600) | >30 |
| II. التهابي بشكل خفيف | النقرس | عكر | 100-9000 (3000) | >20 |
| III. التهابي بشكل شديد (لا خمجي) | النقرص الكاذب | عكر | 2000-160.000 (21.000) | =70 |
| | التهاب المفصل الريثاني | عكر | 500-75.000 (14.000) | =70 |
| | اخماج جرثومية | عكر جداً | 5000 -250.000 (20.000) | =90 |
| IV. التهاب بشكل شديد (خمجي) | التدرن | عكر | 2500- 100.000 (20.000) | =60 |

وعلى الرغم من أن 100٪ من مرضى الـSLE تقريباً يملكون ANA، كما عند مرضى صلابة الجلد والتهاب العضل المناعي الذاتي، فإن نسبة المرضى ذوي الاختبارات الايجابية في الأمراض المفصلية الأخرى أقل بكثير. وخلافاً لذلك، فإن 15-25٪ من الناس الأصحاء يملكون الـANA عند استعمال أدوات الاختبار التجارية، وأحياناً في عيارات عالية مثل 1:320 وإن الأشخاص المسنين والمرضى ذوي الأمراض الجهازية غير المفصلية كالأمراض الخبيثة، والأمراض الغير مفصلية المناعية الذاتية مثل التهاب الدرق أو قصورها لديهم تواترات عالية. وإن أضداد مناعية ذاتية خاصة أخرى يمكن أن تكون أكثر فائدة وهي مناقشة في فصول تالية. ويتواجد العامل الرثواني تقريباً في 80-90٪ من المرضى ذوي التهاب المفاصل الرثياني كما يتواجد أيضاً في أمراض مفصلية أخرى مختلفة وفي الخمج المزمن وفي التشؤات وتقريباً في كل حالة يمكن أن تسبب فرط غلوبيلين الدم المزمن. وسواء الاختبارات الايجابية أو السلبية غير مشخصة ويجب أن تفسر النتائج اعتاداً على الموجودات السريرية فقط.

وإن الاختبارات من أجل بروتينات الطور الحاد والبروتين النشيط C. ومعدل ترسب الكريات الحمر هي غير مميزة، ولكن النتائج الايجابية تقترح وجود حالة التهابية. وفي بعض الحالات كما عند مرضى التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة وألم العضلات المتعدد الرثوي فتكون هذه الاختبارات مفيدة في التشخيص ومتابعة تطور المرض والعلاج. ويقترح وجود فقر الدم داء مزمناً أو فقر دم انحلالي، أما قلة البيض وخصوصاً قلة اللمفاويات فتقترح SLE، فيما تشير كثرة الصفيحات لالتهاب فعال. قد تعكس كثرة البيض أيضاً التهاباً أو خمجاً، فيما ترفع المعالج بالستروئيدات القشرية أيضاً تعداد خلايا الدم البيضاء وغالباً بشكل مفاجئ. يجب أن يجرى تحليل البول دائماً في المرضى المصابين بمرض جهازي، وهنا يجب أن يبحث الطبيب عن بيلة البروتين، خلايا الدم لحمراء والاسطوانات كدليل على اعتلال خفي بالكلية.

## الدراسات الشعاعية

يظهر التقييم الشعاعي غالباً تغيرات وصفية لأمراض خاصة. في التهاب المفاصل الريثاني. حيث يشاهد لدى المرضى بشكل تقليدي داء تآكلي للمفاصل الصغيرة للمعصم الناتئ الزندي، المفاصل السنعية السلامية والمفاصل بين السلاميات القريبة، والمفاصل الصغيرة في القدم. وتكون هذه التآكلات غير ارتكاسية خفية وبالمقارنة مع التهاب المفاصل الصداف التآكلي الذي يشاهد في ارتكاس مصلب حيث يكون المريض منظر مجهري مميز للمفاصل يدعى آفات (Pencil In – Cup). قد تشاهد بالنقرس، تآكلات كبيرة مع حواف متصلبة متدلية وحتى توفات بجانب المفصل. وفي التهاب الفقار المقسط، يشاهد التهاب المفصل الحرقفي العجزي عند تصوير الحوض وله نوعية تشخيصية كبيرة حيث يشاهد نواتئ رباطية (تكلس الحافة الخارجية للحلقة الليفية)، نواتئ عظمية جسرية، تكلس الأربطة الشوكية وبمراحل متأخرة شوك نموذجي يشاهد بتصوير الصدر والقطن. يشاهد في التهاب العظم والمفصل تضيق للمسافة المفصلية مهاميز عظمية وتصلب. إن الكلاس الغضروفي الموجود بشكل شائع وقد يكون غير عرضي أو قد يقود لالتهاب المفصل بالبلورات. تعتبر الصور الشعاعية أقل فائدة بكثير في التهاب المفصل الحاد لأن التغيرات العظمية تأخذ وقتاً حتى تتطور، وفقط في انتان المفصل يشاهد الطبيب التخرب باكراً.

أن وحدات التصوير مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والمسح الشعاعي النووي والأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري هي غالباً مفيدة في تقييم أمراض العظم والأربطة والعضلات والنسج الضامة. وإن الـMRI هو الإجراء الأنسب للتقييم الباكر للنخر العقيم للعظم وخصوصاً للوركين، كذلك اعتلال الهلالين أو الكفة المدورة. وهو أيضاً الإجراء المفضل في تقييم داء القرص بين الفقرات عند الشك بداء الاعتلال الجذري وتضيق النخاع. وهو مفيد أيضاً في تقييم الآفات الصلبة للعظم والمفاصل متضمنة الآفات التشوئية. وإن حساسية الـMRI 1 في كشف الوذمة (الماء) تجعله أساسي في تقييم الداء العضلي الالتهابي في الآلية الخمجية وغير الخمجية. وإن الـMRI حساس ولكنه غير نوعي في تقييم التهاب العظم والنقي. خصوصاً عند المشاركة مع المسح الشعاعي النووي، وقد يستخدم التصوير بأمواج فوق الصوت لتحري كيسات زليلة، خصوصاً كيسات Baker في الركبة. وإن الـCT، عموماً، أقل فائدة من الـMRI في تقييم الأمراض العضلية الهيكلية وعلى الرغم من وجود تعريف دقيق للتشريح من حلال الـCT فإن الـMRI له حسنات التحديد الأفضل للنسيج الرخو والسائل والدسم وتحديد الالتهاب المبكر. ويجب ألا يحل الـMRI محل التقييم السريري أو التخطيط الشعاعي. وإن هنالك التكلفة ومحددات أخرى لاستعماله عند بعض المرضى متضمنة المرضى ذوي الأجهزة المعدنية والمرضى الكبيرين جداً على آلة الـMRI والمرضى الذين لا يستطيعوا أن يتحملوا الضجة أو رهاب الانغلاق.

وفي حالات عديدة، يوضع التشخيص مؤكداً بالفحص التشريحي المرضي للنسج فقط. فخزعة العضل قد تكو ن ضرورية لتأكد تشخيص اعتلال العضلات الالتهابي، وقد نحتاج لخزعة عضلية لتحري التهلب الأوعية وخزعة الجلد قد تؤكد تشخيص التهاب الأوعية وهي تفرق بين أنماطه المختلفة. وغالباً ما تدعو الحاجة إلى إجراء خزعة الكلية للتشخيص ولتقدير لتقرير المعالجة والإنذار.

## الخلاصة

يبدأ تقييم التهاب المفصل بتقييم دقيق لموقع ونمط إصابة المفصل، وبتمييز السبب الالتهابي عن المكانيكي أو الأسباب الأخرى. ووضع المظاهر الجهازية غير المفصلية بالحسبان. إن عمر وجنس المريض، القصة العائلية، القصة الدوائية ووجود حالات طبية أخرى تعتبر هامة جداً للتشخيص وغالباً أساسية. كما وتعطي الدراسات المخبرية والشعاعية، خصوصا تحليل السائل الزليلي، معلومات مؤكدة وأحياناً مشخصة.

XV

# الفصل 78
# التهاب المفاصل الريثاني

التهاب المفاصل الرثياني (RA) هو مرض جهازي يتضمن التهاب مفاصل متعددة، ويصيب المفاصل الصغيرة والكبيرة ويتضمن أيضاً مظاهر رئيسية أخرى. إن النموذج الالتهابي البدئي لالتهاب المفاصل يتضمن مظاهر سريرية مميزة مثل اليبوسة الصباحية، تحسن الأعراض عند أجراء التمارين الرياضية. وتتطور لدى أغلب المرضى درجة ما من التخرب العظمي والغضروفي، كذلك الأمر بالنسبة لأغماد الأوتار. كما تتطور الحالة لدى العديد من المرضى نحو التشوه وفقدان هام لوظيفة المفصل. أما التظاهرات خارج المفصلية، والتي تتضمن التهاب الأوعية أيضاً، فهي شائعة، ومن الممكن أن تصيب قريباً أي عضو في الجسم، وقد تكون هذه الاصابة خطيرة وجدية.

## الدراسات الوبائية والمورثية

إن التهاب المفاصل الريثاني RA هو من بين أشيع الأمراض المناعية الذاتية، وهو ينتشر بنسبة 1٪ تقريباً بين أفراد المجتمع ونسبة انتشاره هي نفسها في الولايات المتحدة الأمريكية . أوربة . أفريقيا، ولكن ولسبب ما هي منخفضة عند الآسيويين. ومعدل اصابة الإناث إلى الذكور هو 3 إلى 1. وأشيع الأعمار لهجمة RA هي في العقود من الثالث إلى الخامس من العمر. وإن مستضد الكريات البيض البشرية DR4 (HLA-DR4) يشكل عامل خطورة مورثي والأشخاص الذين لديهم هذا المستضد يميلون لأن تكون اصابتهم أكثر جدية وخطورة والإيجابية المصلية أكثر (أي إيجابية العامل الريثاني في المصل). وإن متتالية الحموض الأمينية DR4 النوعية في موقع الارتباط على الجزيء المستضدي. DRB-B تؤهب لحدوث المرض. وإن السبب الأساسي للمرض (والذي هو المحرض المطلق للمرض في السوي المستعد) ما زال مجهولاً.

## الإمراضية

إن السمة المميزة للأذية المفصلية هي السبل الزليلي Synovial Pannus، وهو تكاثر في النسيج الزليل مع ارتشاح بوحيدات النوى وبشكل أساسي الوحيدات، والتائيات. هذا السبل يغزو السطح العظمي الغضروفي الزليل محدثاً تخرباً مترقياً للعظم والغضروف وهذه الحادثة تظهر بالتصوير الشعاعي بشكل واضح على شكل إتتكال عظمي هامشي. أما في النسج الأخرى مثل النسيج الزليلي فمن الممكن رؤية العقيدات الرثوية، حبيبومات كبيرة مع نخر في مركزها، محاطة بوحيدات النوى، والطبقة الخارجية مؤلفة من الخلايا الناسجة تحيط بها كالسياج. التكدس الشبيه باللمفاوي قد يكون غزيراً حتى أنه يبدو مشابهاً للجريبات شبيهة اللمفاوية.

## الفيزيولوجيا الإمراضية

في مفصل مصاب بالتهاب المفاصل الريثاني (RA)، تلاحظ حدثيتان مرتبطتان ببعضهما (جدول 78-1) إن الألم المفصلي والإنتباج هما ثانويان للحدثية الالتهابية في المنطقة الزليلة والسائل المفصلي وهذه الحدثية الالتهابية هي نتيجة الجذب الكيمياوي لعديدات النوى وتفعيلها، ونتيجة لتحرير البروستانوئيدات (البروستاغلاندين اللوكوترين). نتيجة لتوليد جزيئات الأوكسجين الارتكاسي والتي تتضمن الجذور الحرة وشوارد فوق الأكسيد وكل من بيروكسي النترات والحموض البيروكسية. إن أنظيمات الكريات عديدة النوى (المتضمنة للأنزيمات الحالة لبروتينات المطرق المعدني Matrix Metalloproteinnases مثل الكولاجيناز وstramelysin) والـGelatinnases والكاتيبسين تسبب الإتتكال الغضروفي السطحي. والأكثر أهمية من التخرب الغضروفي والعظمي هو الحدثية الجارية في النسيج الزليل حيث أن تكاثر الخلايا الزليلة يحرض من قبل اللمفاويات والوحيدات لتقوم هذه الخلايا الزليلة بتصنيع Metalloproteinascs الذي يخرب المطرق الغضروفي والعظمي مباشرة وتقوم هذه الخلايا أيضاً بتحرير طليعة البروستانوئيدات الالتهابية (صورة 78-1) وتنتج وحيدات الأنترلوكين 1 (IL1) والعامل المنخر للورم TNFa وهما أساسيان في هذه العملية. إن TNFa مفتاح أساسي في تفعيل Matrix Metalloproteinases. أما الإنترلوكين 1 (IL1) فهو أساس في حث البروستاغلاندين PGE2)E2) وأيضاً فإن TNFa وIL1 واللمفوتوكسين هي عوامل مفعلة للخلايا (الهادمة) للعظم وهي الخلية الأساسية في ارتشاف المطرق المتكلس. إن السبل المنشط والناتج عن تكاثر النسيج الزليل يغزو الغضروف والعظم ويسلك سلوكاً مشابهاً للغزو الورمي. أما السيتوكينات الأخرى مثل IL-6 والمحرض بـ: IL-1 وTNFa وأيضاً بالأنترلوكين 1 نفسه فإن هذا الأنترلوكين يلعب دوراً في التظاهرات الجهازية للمرض مثل ارتفاع درجة الحرارة والألم العضلي، ونقص الوزن، وتحريض إفراز بروتينات الطور الحاد. وتصنع البائيات والخلايا المصورة الكائنة في النسيج الزليل العامل الريثاني والضد IgM الذي يصبح فيما بعد IgG وكذلك باقي الأجسام الضدية، شاملة الأضداد المصنعة ضد نواتج تحطم المطرق. (اللحمة). هذه الأضداد تصل إلى السائل الزليل و(كما المعقدات المنعية) تلعب دوراً في تفعيل المتممة وكذلك في الجذب الكيمياوي لعديدات النوى وتفعيلها.

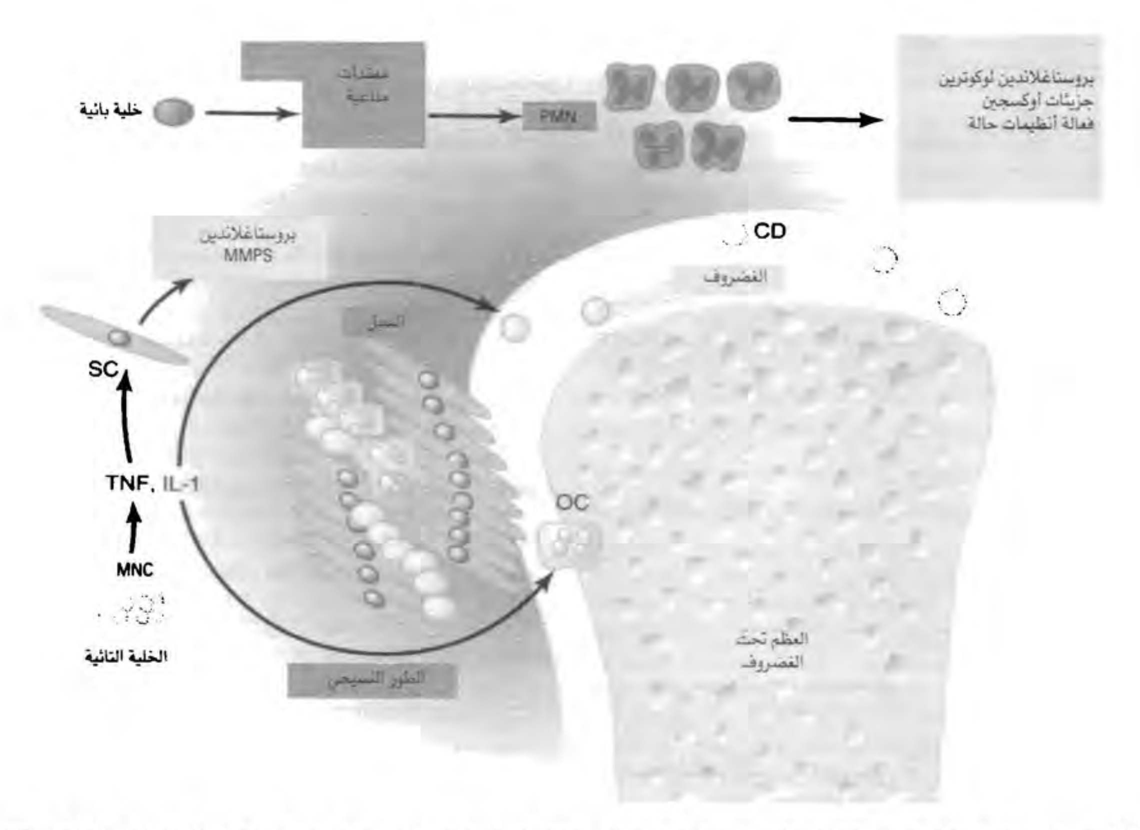
## التظاهرات السريرية

التهاب المفاصل الريثاني RA هو التها ـ مفاصل متناظر، يصيب في الحالة النموذجية المفاصل الصغيرة لليدين والقدمين والمعصمين

والكاحلين. ومن المفاصل الأخرى التي تصاب بكثرة العمود الرقبي، الكتفين، الوركين والركبتين ويمكن لأي مفصل من المفاصل الزليلة أن تصاب بالمرض مثل المفصل بين الفهقة والفائق (رقبية أولى وثانية). والمفصل الصدغي الفكي السفلي. والمفصل الحلقي الطرجهاري. وتكون المفاصل المصابة متورمة، ساخنة، ممضة وقد يحدث فيها انصباب. ويصبح الغشاء الزليل (الذي يكون عادةً بثخانة عدة طبقات خلوية) مجسوساً بالفحص السريري وهذا ما يدعى التهاب الغشاء الزليل Synovitis. وتستمر اليبوسة الصباحية عادةً أكثر من ساعة وغالباً عدة ساعات وهي تشكل مظهراً كلاسيكياً في التهاب المفاصل الريثاني (RA) وكذلك في غيره من امراض المفاصل الالتهابية. وتكون فترة الصباح أسوأ فترات النهار بالنسبة للمرضى. وبشكل عام تخف الأعراض لديهم على التمارين المعتدلة (الجدول 78- 2).

وبمرور الوقت، يتطور الـ RA لينتهي بتخرب وتشوه المفصل، وتظهر الأذيات الانتكالية للعظم والغضروف على التصوير الشعاعي وبالتشريح المرضي في المنطقة الهامشية للعظم والغضروف في مكان اتصاله بالغشاء الزليل. ويؤدي التهاب أغماد الأوتار العضلية إلى تبدل موقعه وتمططه و/أو تقاصره. ومن بين أشيع التشوهات الحادثة الانحراف الرندي في مستوى المفاصل السنعية السلامية MCP وكذلك تحت خلع راحي في مستوى هذه المفاصل وتحت خلع راحي في مستوى المعصم وتقفعات عاطفة وباسطة في مستوى المفاصل بين السلاميات القريبة PIP والبعيدة DIP. وينتج عن هذه التشوهات تشوه عنق الوزة Swan Neck (تقفع انعطافي في DIP وفرط بسيط في PIP). أو تشوه الزر Boutonniere

| **الجدول 78–1.** إمراضية التهاب المفاصل الريثاني |
| --- |
| **الطور النسيجي** |
| الخلايا المناعية تتوضع في النسيج الزليل |
| حشد وتعبئة التائيات والبائيات والوحيدات |
| تفعل وتكاثر التائيات وتحريرها لسيتوكيناتها |
| البائيات تصنع العامل الريثاني وغيره من الأجسام الضدية |
| الوحيدات تصنع السيتوكينات الالتهابية TNFa، IL6، IL4 |
| الخلايا الزليلة تتكاثر وتتفعل بالـ TNFa، Il4 |
| اطلاق الإيكوزانوئيدات الالتهابية PGE2 |
| تركيب الكولاجيناز وغيره من الأنظيمات الحالة Metalloproteigses (بروتيناز المطرق المعدني) |
| إنتكال العظم والغضروف |
| تفعيل كاسرات العظم والخلايا الغضروفية |
| اطلاق البروتياز |
| ارتشاف العظم والغضروف |
| **الطور السائلي** |
| توضع المعقدات المناعية في السائل الزليل |
| تفعيل المتممة واطلاق C3a ، C5a |
| حشد وتعبئة العدلات وتفعيلها |
| اطلاق البروستاغلانين واللوكو وجزئيات الأوكسجين الارتكاسي |
| اطلاق انظيمات الليزوزومات (الجسيمات الحالة) |
| توسع الأوعية وتطور ازدياد الانصباب المفصلي والألم والتورم |
| انتكال غضروفي سطحي |




**الشكل 78–1**: الحدثيات الإمراضية في التهاب المفاصل الرثياني: يغزو السبل الزليلي المتكاثر السطح العظمي الغضروفي ثم يفعل الانترلوكين أو العامل المنخر للورم ألفا (TNFα) الخلايا الزليلة SC فتنتج البروستاغلاندين والـ MMPs في السائل الزليل وإن عديدات النوى FMN الخلايا الغضروفية MNC وحيدات النوى DC = نافضات العظم.

**الجدول 78-2. المميزات السريرية لالتهاب المفاصل الريثاني المفصلية**

| |
|---|
| اليبوسة الصباحية |
| تورم مفصلي متناظر |
| ميل لإصابة المفصل التالية: المعصم، مابين السلاميات القريب، السنعية السلامية، المشطية السلامية |
| إتكال العظم والغضروف |
| تحت خلع مفصلي وانحراف زندي |
| سائل مفصلي التهابي |
| متلازمة النفق الرسغي |
| كيسات Baker |
| غير المفصلية |
| العقيدات الرثوانية تحت الجلد، في الرئة وفي الصلبة |
| التهاب الأوعية وخاصة في الجلد والأعصاب المحيطية والأمعاء |
| التهاب الجنب والتأمور |
| قرحات في الساقين |
| متلازمة Felty |

(وهو تفقع انعطافي في PIP وفرط بسط في DIP). ويؤدي تآكل الناتئ الأبري للزند إلى تشكل بوارز عظمية حادة قاطعة وتمزق في أوتار الباسطات أما التهاب الغشاء الزليل في مستوى المعصم فيؤدي إلى انضغاط العصب المتوسط وإلى متلازمة النفق الرسغي. وقد تؤدي إصابة العمود الرقبي إلى تحت خلع بين الرقبة الأولى والثانية (C2-C1) وبالتالي انضغاط في النخاع الشوكي مما يتطلب أخذ الحذر والانتباه عند تحريك عنق المريض عندما يكون تحت تأثير التخدير استعدادا لإجراء عمل جراحي ما. ومن الممكن مراقبة وتقييم درجة تحت الخلع هذا بالانتباه إلى مسافة بين C1 والناتئ السني لـ C2 على الصور الشعاعية بحالتي العطف والبسط. وفي حال انضغاط النخاع الشوكي فيجب إجراء تدخل جراحي إسعافي لإزالة هذا الانضغاط. وإن انبثاق السائل الزليل من الركبة نحو البلة قد يقلد التهاب الوريد الخثري وأحيانا قد يقلد التهاب النسيج الخلوي Cellulitis.

وتختلف شدة المرض وسيره السريري بين مريض وآخر. فيكون تطور المرض لدى بعض المرضى بطيئا متوسط الشدة مع تشوهات قليلة وبعض التغيرات العظمية المخربة. وبالمقابل نجد لدى غيرهم تطور سريع للمرض مما يؤدي في حال عدم العلاج إلى العجز والتشوه في المفاصل المصابة. ويقع معظم المرضى بين هذين الوضعين مع درجات مختلفة من اضطراب الوظيفة. ويكون لدى البعض تغيرات شمعية أو شاحبة على مدار سنوات مع هجمات حادة لأربطة وحيدة أو متعددة.

وإن التهاب المفاصل الريثاني (RA) هو مرض جهازي له مظاهر رئيسية مثل اليبوسة الصباحية ـ التعب ـ ارتفاع حرارة بسيط ـ نقص وزن ـ ألم عضلي ـ وفقر دم. وكما يمكن أن تصاب أعضاء أخرى بالمرض غير الجهاز العصبي الهيكلي (جدول78-2). وإن العقيدات الرثوية المجسوسة بوضوح تحت الجلد تتواجد غالبا عند المرفق،كما تتواجد على طول أوتار الباسطات وأيضا وبشكل أقل شيوعا في الرئة الجنب - التأمور - الصلبة - وأماكن أخرى مثل القلب في بعض الحالات النادرة. وإن ظهور عقيدات رثوانية رئوية متعددة لدى مريض مصاب بالRA وتغبر الرئة يعرف باسم متلازمة Caplan. وقد يحدث التهاب جنبي -التهاب تأموري وتليف رئة خلالي لدى قلة من المرض. وقد يكون التهاب التأمور شديدا ومهددا للحياة. وقد يتشارك التهاب الرئة الخلالي الحاد مع نزف رئوي. وإن التهاب الأوعية المترافق بوجودات معقدات مناعية دورانية من الـ Igg والعامل الريثاني يؤدي إلى التهاب أذيات جلدية مثل التقرجات والتنخرات الجلدية والتهاب عصب وحيد متعدد كما يؤدي إلى حدوث احتشاء أمعاء. وغالبا ما تتواجد متلازمة جوغرن لدى هؤلاء المرضى. وإن متلازمة Felty (تضم ضخامة الطحال ـ قلة الكريات البيض وانتانات رئوية ناكسة) هي اختلاط نادر للمريض فإذا حدثت فإنها تترافق غالبا مع تقرحات بالساقين والتهاب أوعية. وحتى لدى المرضى غير المصابين بالتهاب الأوعية أو الإصابة الرئوية أو الجنبية التأمورية نجد أن معدل الوفيات لديهم يزداد بالعديد من العوامل والأسباب ومنها التأثيرات الجانبية للعلاج، والأخماج.

## التشخيص

يشخص التهاب المفاصل الرثواني سريريا. ويعد التهاب الغشاء الزليل المتناظر للمفاصل الصغيرة (الذي يتميز بكون هذه المفاصل الملتهبة ساخنة متورمة مع ضخامة بالغشاء الزليل ويبوسة صباحة وتعب....) العرض البدئي الكلاسيكي لهذا المرض. ويحدث لدى حوالي 20-30٪ من المرضى إصابة مفصلية وحيدة عادة في الركبة. ولدى هؤلاء المرضى لا يمكن وضع تشخيص المرض إلى بعد تفاقمه. ومن الممكن للذئبة الحمامية الجهازية SLE أن تبدي نفس الأعراض السريرية لـ RA بحيث يصعب التشخيص إلى حين ظهور باقي أعراض المرض. ومن الممكن لداء (Lyme) في حالات نادرة أن يصيب عدة مفاصل وبصورة متناظرة خلال فترة الهجمة. وأما التهاب المفاصل الفيروسي فأفضل ما يميزه عن الـ RA هو سيره المحدد لذاته. وعند المرضى كبار السن يجب أن نضع في اعتبارنا الألم العضلي الروماتيزمي المتعدد وقصور الدرق والمتلازمات نظيرة الورمية.

أكثر الفحوص المخبرية فائدة في هذا المرض هو فحص السائل المفصلي، إذ يكون السائل المفصلي التهابيا وفيه أكثر من 10000 كرية بيضاء مع سيطرة لعديدات النوى حيث تشكل 80٪ منها أو أكثر. ونستطيع أن نجد العامل الريثاني (وهو الضد Igm الذي يصبح Igg بعد فترة) لدى حوالي 80-90٪ من المرضى المصابين بالـ RA. وإن وجود العامل الريثاني غير ضروري وغير كافي للتشخيص إذ أن هناك أمراضا أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية قد يكون العامل الريثاني سلبيا لديهم وإن المرضى إيجابيي العامل الريثاني أكثر استعدادا لأن يكون سير المرض لديهم أشد ولأن يصابوا بالعقيدات الرثوانية ولأن يصابوا بمظاهر المرض خارج المفصلية من المرضى سلبيي العامل الريثاني. ومن الشائع وجود الأضداد المضادة للنوى لدى مرضى الـ RA ولكنها غير مساعدة في التشخيص.

## العلاج

إن الهدف الأساسي من العلاج هو تخفيف وكبح الألم، وأن نحافظ ما أمكن على وظيفة المفصل وأن نتجنب ونقي المفصل من التشوه والتخرب. وتفيد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDS) في السيطرة على الألم والالتهاب وبالتالي تزيد وتحسن من القدرة الوظيفية اليومية للمريض، ومن ناحية ثانية فهي لا تؤثر في الحدثية اللاإمراضية الأساسية وبخاصة ائتكال وتخريب المفصل. وإن عمل هذه الأدوية يكون بتثبيط تركيب البروستاغلاندين وذلك من خلال تثبيط أنظيم Cyclooxygenase (COX). وإن الـ Aspirin وغيره من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقالية مثل Ibuprofen يثبط كلا من

الـ (COX1) والـ (COX2) في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الحديثة الانتقالية ذات ميل واضح لتثبيط الـ (COX2) (انظر المناقشة لاحقا).

وإن مقادير الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في الـ RA أعلى بكثير من المقادير المستعملة في تخفيف الألم أو خفض الحرارة. حيث نستخدم 12-16 من الـ Aspirine في اليوم أو 2400 – 3200 Mg من الايبوبرفين/يوميا. وعلى الرغم من أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية آمنة إلا أنها تحدث لدى بعض المرضى تأثيرات سمية هامة وخطيرة كسميتها المعوية (وخاصة أحداثها للنزف المعوي وانثقاب القرحة) وفعلها المثبط لعمل الصفيحات وإنقاصها للجريان الدموي الكلوي. وإن إعطاء هذه الأدوية لعدد كبير من المرضى وحدوث الاختلاطات ولو بنسبة صغيرة قد شكل أرقاما ضخمة من الاختلاطات الخطيرة وحتى القاتلة. وهذه التأثيرات الجانبية التي مر ذكرها هي نتيجة مباشرة لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين. وإن أنتاج البروستاغلاندين E2 (PGE2) في المخاطية المعدية وفي الكلية يتم بتوسط أنظيم الـ COX1 كذلك الأمر بالنسبة لتركيب الترومبوكسان (Thromboxan A2) A2 في الصفيحات. وفي حين أن الإنتاج المحرض بالستيوكينات من PGE2 في الخلايا الزليلة وإنتاج الـ PGE2 من قبل الكريات البيضاء المفعلة يتم بتوسط أنظيم الـ COX2. وكما ذكر من قبل فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الحديثة لديها انتقائية واضحة لـ COX2. وإن لهذه العوامل سمية معدية معوية أقل لكن لا يتم تجنب السمية الكلوية الكامنة. وإن الـ COX2 المختارة ينتج عنها أيضاً تأثيرات أقل على وظيفة الصفيحات. ويمكن أن يظهر ذلك كنقصان في العوامل الحافظة القلبية مقارنة مع Nsaids الكلاسيكية وإن هذه الإمكانية لا تزال قيد البحث.

وهناك نوع آخر من الأدوية دعيت: الأدوية المضادة للرثية المخففة للمرض: Disease – Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDS) أو الأدوية المضادة للرثية بطيئة الفعل Slow Acting Antirheumatic Drugs (Saards). انظر الجدول (78-3). وكما يشير الاسم الأخير فإن تأثيرات هذه الأدوية لا تبدأ بالظهور إلا بعد أسابيع بل واشهر من البدء بالعلاج. وسابقا كان الكثير من هذه الأدوية يعطى فقط في مراحل متأخرة من المرض و/أو للمرضى ذوي الحالات الأكثر تقدما.

الجدول 78-2. علاج التهاب المفاصل الرثياني

| |
|---|
| **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية** |
| Aspirin |
| Nonacetylated Salicylates |
| Nonsalicylates Non Selective Prostaglandin Inhibitors |
| Inhibi Tors 2 - Selective Cyclooxgenase |
| **الأدوية المضادة للرثية بطيئة الفعل** |
| Azathioprine |
| Cyclosporine |
| D- Penicillamine |
| Hydroxychloroquine |
| أملاح الذهب المحقونة (Gold Salts) |
| Leflunomide |
| Methotrexate |
| الذهب فمويا |
| Minocycline |
| Sulfasalazine |
| **العوامل البيولوجية** |
| (مستقبلات الـ TNF المنحلة) Etanercept |
| الأضداد المضادة لـ TNF |
| البروتينات المضادة لمستقبلات الـ Interleukin 1)* |
| السيتوكينات المضادة للالتهاب* |

* غير مثبتة لـ RA أو في طور الدراسة 0 TNF= العامل المنخر للورم

إلا أنه بعد التعرف على مدى العجز الناجم عن الـ RA، وبعد أن تبين أن الكثير من هذه الأدوية تمنع تقدم الحديثة الانتكالية أصبح استخدام هذه الأدوية يتم بشكل أبكر وعلى نطاق أوسع.

إن الـ Methotrexate، Hydroxychloroquine (وChloroquine)، Gold Salts، Oral Gold، sulfasazine، Azathioprine، D-Penicillamine، Cyclosporine، وCyclopho Sphamide كلها من الـ SAARDs. ومن المرجح أن يكون الـ Methotrexate أكثر الأدوية استعمالا بسبب فعاليته الكبيرة وسميته المنخفضة نسبيا وسهولة امتصاصه، ويبدأ تأثيره وعمله بشكل أسرع من باقي الأدوية في مجموعته (قبل مرور 4 أسابيع على البدء به). ولهذا الدواء تأثيرات جانبية دموية ورئوية وكبدية، وهذه الأخيرة تتمثل في خطورة منخفضة لحدوث التشمع، وهنالك إمكانية كبيرة في أن تكون له تأثيرات ماسخة. وإن الليفلونوميد مثبط للتصنيع الحيوي للبيريمدين وتظهر سيمائه السمية وفعاليته مشابهة للميتوتركسات. وإن الهيدروكسي كلوروكين هو أقل سمية ولكن يظهر أيضاً على أنه أقل فعالية للأمراض الشديدة وله بداية بطيئة للفعالية. ويستخدم السلفاسالازين بكثرة في أوربة من الولايات المتحدة. ولأسباب غير واضحة لم تبدي الدراسات في US مستوى الفعالية الملاحظ في أوربة. ولقد كان المينوسكلين متواضعاً في فعاليته في دراسات كبيرة متعددة. ويمكن أن يعمل على تثبيط غشاء الجسيم الحال ويثبط تحرير الأنزيم البروتيني و/أو بتحريض السيتوكين المضاد للالتهاب IL-13 وإن المشاركة بين العوامل يمكن أن تؤثر عند بعض المرضى الذين تفشل معهم العوامل المفردة.

وإن الـ Cyclophosphamide وAzathioprine وCyclosporine هي من مثبطات المناعة وهي فعالة في علاج مرضى الـ RA. وبالإضافة إلى خطورة الإصابة بالأخماج الشائعة والنادرة عند استخدام هذه الأدوية فإن استخدام الـ Cyclophosphamide يحمل خطورة حدوث سرطان مثانة أو خباثة لمفاوية متأخرة، كما يمكن أن تحدث هذه الأخيرة في سياق استخدام الـ Azathioprine. وتعتبر أملاح الذهب من بين الأدوية الأقدم في SAARDs، وتعد تيمولات أو تيوغلوكوز الذهب المعطاة على شكل حقن أسبوعية فعالة في السيطرة على المرض لدى الكثير من المرضى. وتؤدي لدى عدد قليل من المرضى إلى خمود تام للمرض. إلا أن الكثير من المرضى تحدث لديهم تأثيرات جانبية مثل تثبيط نقي العظم والتهاب كبب وكلية والطفح. ولا تبدأ الاستجابة لهذا الدواء بالشكل النموذجي إلا بعد 2-6 أشهر من العلاج. ويبدو أن الذهب المعطى فمويا اقل فعالية ويمكن أن يعمل بطرق مختلفة. وإن تكرار التأثيرات الجانبية وإتاحة عوامل أكثر تأثيراً تقود لاستعمال أقل لأملاح الذهب.

وإن العوامل الحديثة والأكثر فعالية هي المعالجة المباشرة المضادة للسيتوكين. وإن الايتانرسيبت هو جزيء يحوي على مستقبل p75-TNF-a القابل للانحلال والمرتبط مع القطعة Fc البشرية. ويثبط فعل الـ TNF-a وبشكل استثنائي يؤثر في السيطرة على تظاهرات المرض، متضمنة المرض الهادم للعظم. ويعطى الاتانرسيبت بالحقن تحت الجلد مرتان في الأسبوع وإن الـ infliximab هو ضد وحيد النسيلة لـ TNF-a والذي أثبت أيضاً أنه فعال جداً، ويعطى بالحقن الدوري داخل الوعائي. وإن سرعة وأهمية الاستجابة السريرية لهذه العوامل قد جاوزت تلك العائدة لأي دواء آخر قد استخدم سابقاً. وهنالك عوائق على أية حال. وإن كلا infliximab والاتانرسيبت أكثر غلاءً من المتروتركسات أو الـ DMARDs. ويترافق كلا العاملين مع زيادة خطر الالتهاب، وعملياً تنشيط التدرن الرئوي. وإن التقارير أكثر تواتراً مع

الـ infliximab وعلى أية حال فإن الـ infliximab له استعمال واسع في أوربة، حيث يسود التدرن الهاجع. وستكون بقية المثبطات البيولوجية لـ TNFa وIL1 متوافرة قريباً، وإن مضادات مستقبلات الـ IL1 والـ anakinra قد تم إثباتها في معالجة التهاب المفاصل الرثياني. وهي الشكل المعاد ارتباطه لمثبطات IL-1 الطبيعية. ويبدو أن الـ anakinra أقل فعالية من مثبطات TNF-a في السيطرة على تضخم المفاصل والألم، ومن المحتمل أن تتاح عوامل أخرى. وإن الأشكال المعاد صياغتها من السيتوكينات المضادة للالتهابات الطبيعية هي تحت التجارب السريرية.

وإن الستيروئيدات القشرية يجب أن يكون استخدامها ضئيلا وبمقادير قليلة ولفترة قصيرة. ومع أنها نافعة ومفيدة في حالات الاشتداد الوجيزة للمرض أو في إعطائها ريثما يبدأ عمل الـ Dmards، وتتطلب بعض الحالات استخداما أطول للستيروئيدات القشرية من اجل السيطرة على فعالية المرض. وإن الـ Prednisone بجرعات قليلة تقارب الـ 5 ملغ/اليوم لها تأثيرات مذهلة عادة خلال يوم أو يومين. وبالنتيجة فلقد تبين بالتجربة أن البدء باستخدام الستيروئيدات القشرية أسهل بكثير من إيقافها، وإن التأثيرات الجانبية للاستخدام طويل الأمد للستيروئيدات (وخاصة في الحالات التي سبب فيها المرض عدم حركية نسبية) قد تكون مدمرة وتضم ترقق العظام والكسور المرضية وكذلك النخر اللاوعائي للعظم. ولذلك يجب إعطاء الكالسيوم المكمل، فيتامين D وBisphosphonates للمرضى الذين يخضعون لعلاج طويل الأمد بهذه الأدوية. ويفيد حقن الستيروئيدات داخل المفصل فقط في بعض المفاصل عندما تحدث الهجمة وهي الطريق ذات فعالية كبيرة وتقريبا ليس لها أي تأثيرات جانبية.

وتلعب الجراحة المستبدلة للمفصل دورا هاما في المرضى الذين تخرب أحد المفاصل لديهم تخربا شديدا بسبب المرض وخاصة مفصل الركبة أو الورك. وأما تطبيق الجراحة المعيدة للبناء في اليد والقدم بشكل باكر فمن الممكن أن يحسن من وظيفة المفاصل المصابة وأحيانا قد يقي من التشوه والتمزق الوتري.

وتلعب المعالجة الفيزيائية والمعالجة المهنية (Occupational Therapy) دورا مهما لدى الكثير من المرضى. وإن المعالجة الفيزيائية تزيد من قوة العضلات وتحافظ وتحسن من حركة المفصل. وإن وضع جبيرة للمعصم تستخدم أثناء الليل قد تساعد في تجنب التشوه. وهناك أشياء متنوعة حاليا تساعد على حماية المفاصل وتلعب دورا مساعدا في جعل النشاط اليومي للمريض أكثر سهولة. وإن هذا المدى من عروة الزر إلى القبضات الخاصة من أجل المفاتيح وأدوات الكتابة ولرفع الكراسي وكرسي الحمام.

## الإنذار

تبين المعلومات المتوافرة أن 50٪ من المرضى يصبحون عاجزين بعد مرور 5 سنوات من المرضى لديهم. وكما يزداد معدل الوفيات الكلي، وعلى الأقل لدى المرضى ذوي الحالات الشديدة من المرض. وإن زيادة الوفيات مرتبطة بإصابة المرضى بالأخماج، بالداء الكلوي أو الرئوي، وبالنزف المعدي المعوي الذي تنتج بعض حالاته ودون أي شك عن المعالجة الوريدية. وتبين أن المعالجة الباكرة والهجومية بالـ Dmards مفيدة في علاج الـ RA ويستجيب اغلب المرضى بشكل جيد لها. ولقد بينت الدراسات أن الـ Dmards تؤخر تطور الداء المفصلي الإتتكالي وتخفيف من الأعراض وتحسن من القدرة الوظيفية. وبعض الأدوية الجديدة من الـ Dmards أظهرت نتائج مذهلة على الأقل على المدى القريب. وفي حين أن معدل تحسن المرضى على المدى البعيد عند استخدامهم لهذه المركبات سواء بمفردها أو في إطار معالجة مشتركة مع أدوية أخرى مازال غير واضح.

وختاما، فلقد تم قطع خطوات واسعة في فهم إمراضية الـ RA ونتائجه السريرية. وعلى الرغم من أن السبب الأساسي للمرض ما زال مجهولا إلا أن التقدم في مجالات علم الخلية والمناعة والجزيئات الحيوية قد أدى إلى تبدل مذهل في قابلية هذا المرض. ولقد أدى تقدم العلوم الجزيئية إلى تطوير صنف جديد من مثبطات البروستاغلاندين النوعية لـ COX2. وإن التطور في مجال المركبات البيولوجية الفعالة ومعالجة المرض بشكل باكر وهجومي يجب أن تقي المريض من تشوهات المفاصل وتخربها كما يجب أن تحسن النتائج قريبة وبعيدة الأمد. وإن تقدير مدى فعالية هذه المركبات عبر الدراسات طويلة الأمد وتقييم أخطار وسمية هذه الأدوية سيحدد ما إذا كانت هذه الأدوية ستصبح النموذج الجديد لمعالجة الـ RA.

### آفاق مستقبلية

لقد جلب العقد الأخير أدوية جديدة والتي تستهدف جزيئات قبيل التهابية والمتورطة في الآلية الامراضية لالتهاب المفاصل الرثياني. وستأتي عوامل اضافية متضمنة الجزيئات المضادة للالتهاب طبيعياً والتي تستهدف السبل الجزيئية داخل وخارج الخلية لتثبيط الالتهاب والتحطم المفصلي. وإن المشاركة الدوائية، والمتضمنة بيولوجية كهذه، من المحتمل أن تزيد من التأثير. وإن التحدي هو إيجاد عوامل تمنع الآلية الالتهابية دون أن تثبط آليات الحماية المفيدة للمضيف.



# الفصل 79

# اعتلالات المفاصل الفقارية

تعتبر اعتلالات المفاصل الفقارية سلبية المصل Spondyloarthropathics Seronegative مجموعة مترابطة من الأمراض الالتهابية ذات مظاهر سريرية مميزة عن باقي الأمراض الرثوية. ولإعتلالات المفاصل الفقارية أربعة أنماط لدى البالغين وهي التهاب الفقار اللاصق. التهاب المفاصل التفاعلي (داء Reiter)، التهاب المفاصل المرافق للآفات المعوية (أمراض الأمعاء الالتهابية). والتهاب المفاصل الصدافي. وإن اعتلالات المفاصل المحيطية المترافقة مع أمراض الأمعاء الالتهابية أو مع الصداف لاتكون دائما موجودة في التهاب الفقار كما يمكن اعتبارها موجودات مستقلة بذاتها. ونضيف إلى هذه الأنماط النمط الشبابي من اعتلالات المفاصل الفقارية المشابه لالتهاب الفقار اللاصق ويستمر عادة حتى سن البلوغ 0 المظاهر الرئيسية لاعتلالات المفاصل الفقارية هي: التهاب المفصلين العجزيين الحرقفيين (Sacroiliitis)، والتهاب الفقار (Spondylitis) والتهاب المرتكزات (Enthesitis) والتهاب العنبة (Uveitis). وهنالك تظاهرات أخرى لكل نمط من الأنماط السابقة. ونظرا إلى أن هذه الأمراض شديدة التشابه فمن الأفضل أن تدرس بتسليط الضوء على التظاهرات المشتركة بين جميع الأنماط ومن ثم نشير إلى التظاهرات الخاصة بكل نمط منها.

## الوبائيات

إن التهاب الفقار اللاصق أكثر شيوعا لدى المراهقين والشباب الذكور، إلا أن هذا قد يكون نتيجة لقلة الحالات المشخصة لدى النساء إذ أن تظاهرات المرض لديهم تكون معتدلة أكثر منها لدى الرجال. والتهاب المفاصل التفاعلي أكثر شيوعا لدى الرجال عندما تكون الحالة تالية لالتهاب الطرق البولية التناسلية بالمتدثرات التراخومية Trachomatis Chlamydia، إلا أن هذا الاختلاف في انتشار هذا المرض مابين الجنسين موجود حتى في الحالات التالية للإصابة بالزحار. وتصيب التهابات المفاصل التي تضم التهاب الفقار حوالي 5٪ إلى 8٪ من مرضى الصداف و10٪ إلى 25٪ من مرضى التهاب الكولون القرحي أو داء Crohn، ويظهر الفارق في معدل الإصابة ما بين الجنسين أيضا في التهاب الفقار المرافق للصداف وأمراض الأمعاء الالتهابية ويكون هؤلاء المرضى عادة من البالغين الشبان أو متوسطي العمر. وإن سيطرة اعتلال الفقار تزداد أيضاً بالمشاركة مع الخمج بالـHIV في الجمهرة.

## الإمراضية

من بين المظاهر اللافتة في اعتلالات المفاصل الفقرية تشاركها القوي مع الـHLA-B27 وهو أليل نوعي للموقع B في جملة مستضد الكريات البيضاء البشري (HLA) الذي يشفر مورثات النمط الأول من معقد التوافق النسيجي الأكبر (MHCI). وإن تواتر وجود الـHLAB27 لدى البيض هو نسبة 6٪ إلى 8٪. ومن ناحية ثانية، حوالي 90٪ من مرضى التهاب الفقار اللاصق البيض و80٪ من مرضى متلازمة Reiter البيض أو من مرضى اعتلالات المفاصل الفقرية الشبابي هم إيجابيو الHLA-B27 كما أن هذه النسبة عالية أيضا بين هؤلاء المرضى المصابين بالتهاب العنبة (Uveitis). وإن معدل إيجابية الـHLA - B27 لدى المرضى المصابين بالتهاب بأمراض الأمعاء الالتهابية أو بالصداف والالتهابات المفاصل المحيطية لا يكون مزدادا حتى ظهور التهاب الفقار لديهم حيث يبلغ حينئذ تواتر وجود الـHLA-B27 لدى هؤلاء المرضى 50٪. وإن تواتر وجود الـHLA-B27 يختلف بشكل كبير بين المجموعات العرقية ولكنه يتشارك مع اعتلالات المفاصل الفقرية لدى كثير منهم. علاوة على ذلك، تتشارك مستضدات أخرى لمعقد التوافق النسيجي الأكبر مع التهاب الفقار بين المرضى سلبيي الـHLA-B27، ومستضدات النمط الأول هذه تملك تفاعلا متصلبا مع الـHLA-B27. وإن القوارض التي نقلت إليها مورثات الـHLA-B27 تطورت لديها أمراض التهابية مشابهة بشكل مدهش لتلك الأمراض البشرية المتشاركة مع B27.

بالإضافة إلى الصلة الوثيقة بين اعتلالات المفاصل الفقرية والعامل الجيني. هنالك ارتباط هام ما بين عوامل جرثومية وما بين إمراضية هذا المرض. فقد يعرض حدوث التهاب المفاصل التفاعلي عند وجود أنتان في الطرق البولية التناسلية بالمتدثرات التراخومية (Chlamydia Trachomatis) أو الإصابة بالإسهال بسبب الـShigella، Salmonella، Campylopacter، Yersinia وأيضا الخمج Pneumoniae Klebsiella وهذه الاخماج يبدو أنها بمثابة منبه للبدء بالاستجابة الالتهابية. وقد يكون ذلك نتيجة لاستمرار وجود المستضدات الجرثومية في الدوران. وعلى كل حال، لاتوجد نظرية واحدة لإمراضية اعتلال المفاصل الفقرية تفسر كامل طيف سريريات هذه الأمراض، ونحن بحاجة للمزيد من الدراسات والأبحاث لنزيد من فهمنا لمنشأ هذه الأمراض.

و إن القاعدة المعقدة للجملة المناعية في اعتلالات الفقار ترتفع بملاحظة أن المرضى المخموجين بـHIV يبدون أكثر احتمالية للاصابة بالداء الشديد. وخاصة التهاب المفاصل الصدافي. وباهتمام، عندما يتم علاج الHIV بالعوامل المضادة للفيروس ينخفض حدوث التهاب الفقار.

## المظاهر السريرية

### المظاهر السريرية المشتركة في اعتلالات المفاصل الفقرية

وكما أشرنا سابقا، فإن اعتلالات المفاصل الفقرية تبدي تشاركا كبيرا في المظاهر السريرية فيما بينها ومن الأسهل أن نعتبرها مجموعة من الأمراض المترابطة فيما بينها. ويلخص الجدول 79-1المظاهر السريرية لهذه الأمراض. وبسبب تأخر ظهور المظاهر السريرية

الجدول 79–1. مقارنة بين اعتلالات المفاصل الفقرية

| | التهاب المفاصل الارتكاسي التالي للإصابة الاحليلية | التهاب الفقار اللاصق | التهاب المفاصل التفاعلي التالي للإصابة بالزحار | التهاب المفاصل المرافق لاعتلالات | التهاب المفاصل الصدافي |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| التهاب المفصل العجزي الحرقفي | +++ | ++++ | ++ | + | ++ |
| التهاب الفقار | ++ | ++++ | ++ | ++ | ++ |
| التهاب المفاصل المحيطية | ++++ | ± | ++++ | +++ | ++++ |
| سير الإصابة المفصلية | حاد أو مزمن | مزمن | حاد < مزمن | حاد أو مزمن | مزمن |
| HLA-B27 | %60 | %95 | %30 | %20 | %20 |
| اعتلال المرتكزات | +++ | ++ | +++ | ++ | ++ |
| أشيع التظاهرات خارج المفصلية العين، القلب | العين،GU الفم / GL القلب | العين GU الفم/ GL | GU، العين | GL ، العين | الجلد العين |
| تسميات أخرى | متلازمة Reiters SARA – NGU التهاب مفاصل متذثري | التهاب المفاصل: Bekhterev داء Strumpell Marie | R متلازمة Reiter | داء Crohn التهاب الكولون القرحي | |

بولي تناسلي= GU=GENITOURINARY معدي معوي = GL= Gastrointestinal التهاب الاحليل بغير المكورات البنية = NGU.
مستضد الكريات البيض البشري = HLA التهابات المفاصل التفاعلي المكتسب بالجنس = SARA.

المختلفة لهذه الأمراض المزمنة، تبدو الحالة لدى بعض المرضى أنها تتطور من احد أنماط اعتلالات المفاصل الفقارية إلى نمط آخر، وعلى سبيل المثال مريض شخصت له في البدء الإصابة بالتهاب الفقار اللاصق يمكن آن تتطور لديه فيما بعد أمراض الأمعاء الالتهابية أو الصداف. ولهذا السبب يجب على الأطباء أن يكونوا متوقعين لإمكانية ظهور تظاهرات خارج مفصلية لدى المرضى المصابين باعتلالات المفاصل الفقرية.

لا تتشارك اعتلالات المفاصل الفقرية مع فحوص إيجابية للعامل الريثاني أو أضداد النوى أو أي فحوص مصلية مناعية ذاتية أخرى. وكما يمكن أن تكون هنالك قصة عائلية لالتهاب الفقار.

ويعتبر التهاب المفصل العجزي الحرقفي والتهاب الفقار سمتين مميزتين لاعتلال المفاصل الفقرية ولا نشاهدها في آي من الأمراض الرثوية الأخرى. وقد يحدث شكل ملطف من التهاب المفصل العجزي الحرقفي مع ألم خلفي أو اليوي خفيف، لكن قد يسبب الالتهاب أيضا آلما شديدا. وعادة يحدث لدى المرضى بيوسة صباحية واضحة قد تستمر في بعض الأحيان لعدة ساعات كما يحدث لديهم الألم بعد فترة من عدم القيام بأي نشاط. ومن الممكن لالتهاب المفصل العجزي الحرقفي أن يقلد ألم العصب الوركي (عرق النسا) مع انتشار الألم إلى الإلية والقسم الخلفي من الفخذ. ومن الممكن أن يحدث التهاب الفقار في أي مكان من العمود الفقري ولكنه غالبا ما يحدث أولا في العمود القطني ومن ثم في العمود الرقبي والصدري. وحيث تصبح مفاصل العمود الفقري والمفصلين العجزيين الحرقفيين مؤلمة ومتيبسة مع ازدياد تحدود مجال الحركة باستمرار بسبب حدوث الاندماج العظمي. وإن إصابة مفاصل العمود الفقري والمفاصل الضلعية الفقرية قد يسبب تناذر رئوي حاصر. وكذلك فإن التصاق واندماج فقرات العمود الفقري يزيد من خطر كسور الفقرات لدى مرضى اعتلال المفاصل الفقرية، واعتمادا على زاوية الالتصاق قد يحدث حداب ملحوظ وانخفاض خط النظر. وعند اكتمال الالتصاق العظمي يتناقص الألم بشكل ملحوظ.

وقد يحدث التهاب المرتكزات في كثير من المواقع التشريحية، وهذا يضم النواتئ الشوكية، الوصل الضلعي القصبي، الحدبة، الاسكية، الصفاق الاخمصي، ووتر Achilles.

وعندما يحدث التهاب المفاصل المحيطية في مرضى اعتلال المفاصل الفقرية فإنه يبدأ على شكل إصابة لعدد قليل من المفاصل بشكل أعراضي وغير متناظر تصيب الأطراف السفلية، وقد يتطور التهاب المفاصل ليصبح مزمنا ومعقدا للمريض. وهنالك مظهر فريد لاعتلال المفاصل الفقرية وهو تورم لإصبع يد أو قدم كامل بشكل مغزلي يتحول إلى التهاب إصبعي أو الإصبع النقانقية Digits Sausagcee.

ويعد التهاب العنبة (Uveitis) (وهو مرض التهابي في الغرفة الأمامية للعين)، من التظاهرات خارج المفصلية الشائعة لدى مرضى اعتلالات المفاصل الفقرية وخاصة لدى المرضى إيجابيي ال-HLA B27. وتحدث هجمة الUveitis عادة في عين واحدة، تكون في بدايتها حادة، مسببة للألم وتترافق مع حدوث العين الحمراء ورؤية ضبابية، كما أن تكرار الهجمة أمر شائع. وقد يكون التهاب العنبة شديداً وقد يؤدي إلى العمى. ويمكن أن يكون التهاب العنبة الأمامي العرض الأول في اعتلالات المفاصل الفقرية ولذلك يجب علينا أن نجري مسحا شاملا بحثا عن أعراض وعلامات هذه الأمراض.

وقد تصيب اعتلالات المفاصل الفقرية أحيانا أعضاء أخرى وقد تسبب زيادة في المراضة والمواتية بشكل ملحوظ ومهم. فالتهاب الأبهر، وخاصة الذي يحدث في القسم الصاعد منه، قد يسبب قصور ابهري ناجما عن توسع جذر الابهر، وتسلخ الابهر واضطرابات الجملة الناقلة في القلب. ومن الممكن أن يحدث تليف في قمتي الرئتين والذي غالبا ما يكون بشكل مخاتل. وكما قد يحدث انضغاط للنخاع الشوكي ناجم عن تحت خلع للمفصل الفقهي المحوري أو عن متلازمة ذيل الفرس أو عن الكسور الفقرية. وفي حالات نادرة قد تترافق اعتلالات المفاصل الفقرية طويلة الأمد مع داء نشواني ثانوي.

## المظاهر السريرية الخاصة في اعتلالات المفاصل الفقرية

### التهاب المفاصل التفاعلي (داء Reiter)

من بين المظاهر السريرية النوعية لداء Reiter نذكر التهاب الاحليل، والتهاب الملتحمة وبعض المشكلات الجلدية. قد يكون التهاب الاحليل، تالياً للانتان بالمتدثرات الذي كان المطلق للمرض أو أنه قد يكون التهاباً عقيماً يرى أيضاً في المرض المتشارك مع الإسهال. ومن الممكن أن يكون التهاب الملتحمة متوسط الشدة في التهاب المفاصل التفاعلي وهو مستقل عن التهاب العنبة. وإن التهاب الجلد المتقرن السيلاني عبارة عن طفح حطاطي وسفي مميز عادة على الراحتين والأخمصين. وكما قد يحدث لدى المريض التهاب الحشفة الحلقي وهو عبارة عن طفح يظهر على حشفة أو جسم القضيب لدى مريض مصاب بالتهاب المفاصل التفاعلي. ومن الممكن أن يحدث أيضا تثخن الأظافر غير المنقر، كذلك القرحات الفموية لدى المريض. ويمكن أن نشاهد مثيلات هذه الآفات أيضا لدى مرضى مصابين بالصداف أو بأمراض الأمعاء الالتهابية على التوالي.

### التهاب المفاصل الصدافي

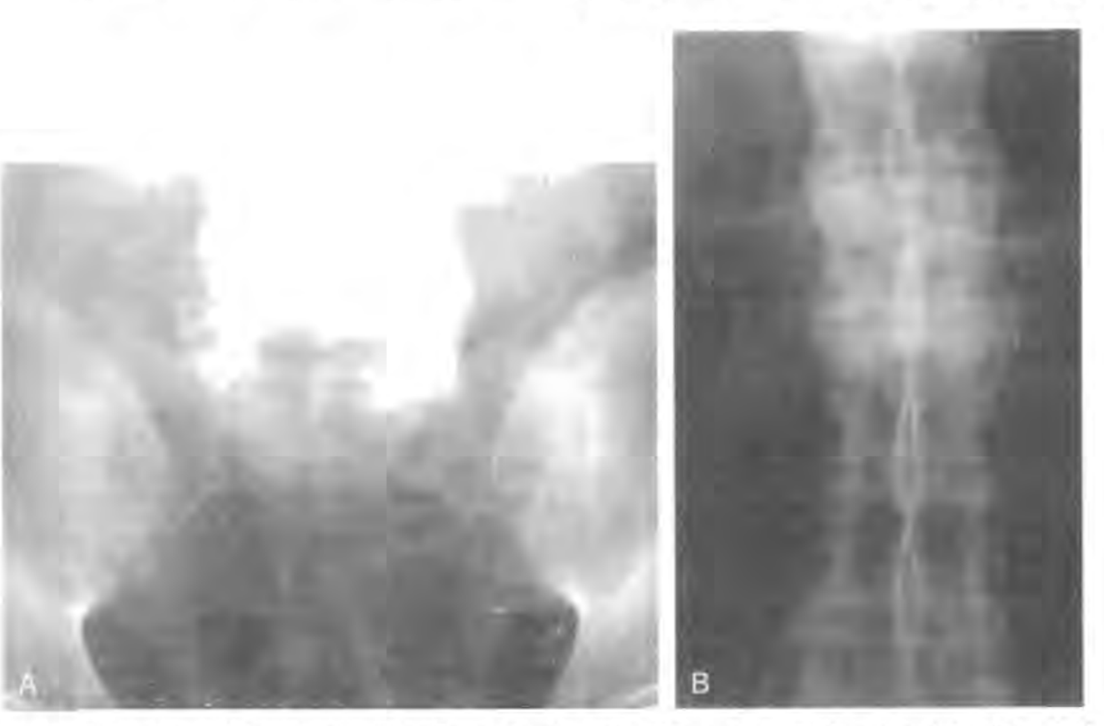
هنالك خمسة نماذج سريرية معروفة لالتهاب المفاصل الصدافي وهي: (1) إصابة المفاصل ما بين السلاميات البعيدة مع تنقر الاظافر. (2) اعتلال المفاصل غير المتناظر الذي يصيب عددا قليلا من المفاصل الصغيرة والكبيرة معا. (3) التهاب المفاصل المشوه وهو التهاب مفصلي شديد مخرب للمفصل. (4) التهاب مفاصل عديد متناظر: مماثل لالتهاب المفاصل الريثاني. (5) اعتلالا مفاصل العمود الفقري. وإن هذه النماذج الخمسة ليست النماذج الوحيدة الممكنة الحدوث في هذا المرض فقد تتواجد نماذج أخرى كما أن تراكب أكثر من نموذج ممكن الحدوث وهو هام وخطير. ويمكن أن يحدث التهاب الفقار أو التهاب المفصل العجزي الحرقفي مع أي من النماذج الأربعة الأخرى. وتزداد نسبة الـHLA-B27 لدى المرضى المصابين بالتهاب الفقار أو التهاب المفصل العجزي الحرقفي ولكنها لا تزداد ما بين مرضى باقي النماذج. وهنالك تزامن خفيف أو ليس هنالك تزامن مطلقا ما بين الإصابة الجلدية والتهاب المفاصل لدى مرضى الصداف ومن الممكن لكل منهما أن يسبق حدوثه ظهور الآخر بعدة سنوات.

### التهاب المفاصل المرافق لاعتلالات الأمعاء (أمراض الأمعاءالالتهابية)

وتتشارك أمراض الأمعاء الالتهابية، داء Crohn والتهاب الكولون القرحي، (انظر أيضاً الفصل 36) كثيرا مع اعتلالات المفاصل الفقرية والتهاب المفاصل المحيطية سوية. ويكون التهاب المفاصل المحيطية في الحالة النموذجية غير اتثكالي وقليل عدد المفاصل.

## التظاهرات الشعاعية

تعتبر التظاهرات الشعاعية لاعتلال المفاصل الفقرية تظاهرات نوعية، وفعليا هي مشخصة للمرض على أساس فحص سريري صحيح. وتتطور هذه التبدلات الشعاعية بعد مضي سنوات كثيرة من المرض. وإن أبكر هذه التظاهرات هو التهاب المفصل العجزي الحرقفي ويؤدي إلى حدوث التصلب والائتكال للمفصلين العجزيين الحرقفيين واندماج عظمي نهائي (الصورة 79-1 A). ويمكن أن يحدث الائتكال العظمي والتهاب العظم في نفس المكان الحادث فيه التهاب المرتكزات. وإن الكثير من التظاهرات الشعاعية المختلفة تحدث بشكل ثانوي لالتهاب العمود الفقري المزمن والذي يضم حدوث تعظم الحلقة الليفية وتكلس أربطة العمود الفقري والتصلب العظمي وتربع أجسام الفقرات وتقسط المفاصل بين النواتئ. وقد تؤدي هذه التبدلات إلى حدوث الالتحام الفقري ومظهر عمود الخيزران (الصورة 79-1 B).




**الشكل 79-1**: A ـ التهاب مفصل عجزي حرقي ثنائي الجانب ومتناظر في التهاب الفقار اللاصق. B ـ التهاب الفقار في منطقة العمود القطني في التهاب الفقار اللاصق مع ظهور نتوءات عظمية جسرية هامشية متناظرة وتكلس أربطة العمود الفقري.

## العلاج

لم يكتشف علاج شاف لأي من اعتلالات المفاصل الفقرية، ولكن توجد معالجة فعالة لكثير من تظاهرات هذه الأمراض. وإن تثقيف المريض بما يتعلق بمرضه أمر أساسي في العلاج ويسمح بتحديد أفراد العائلة المصابين وأبكر تظاهرات الحالات السريرية الملحة والعاجلة مثل: التهاب العنبة. وإن المعالجة الفيزيائية التي تضم برنامج العلاج بالتمدد، وتعديل الوضعية وتقوية العضلات من الممكن أن تساعد في الحفاظ على استقامة مناسبة للعمود الفقري، وفي إنقاص التشوهات وفي زيادة الحالة الوظيفية إلى أقصى درجة ممكنة. ومن الممكن أن تكون الجراحة العظمية ذات فعالية عالية في تصحيح تشوهات العمود الفقري أو عدم ثباتيته.

وإن أهم المعالجات الطبية للمرضى المصابين بالتهاب الفقار والتهاب المفصلين العجزيين الحرقفيين هي بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (Nsaids). وبإمكان هذه الأدوية أن تخفف بشكل كبير الألم الفقري والصلابة والعديد من المرضى يستخدمون هذه الأدوية بشكل مستمر ولسنوات عديدة. ولا توجد دلائل واضحة حول أن الستيروئيدات القشرية السكرية مفيدة لمرضى اعتلالات المفاصل الفقرية وعادة يتم تجنب هذه المركبات. وقد يكون حقن الستيروئيدات القشرية السكرية ضمن المفصلين العجزيين الحرقفيين أو غيرهما من المفاصل المصابة مفيدا بشكل مؤقت. وكذلك الحالة بالنسبة لمثبطات المناعة . إذ لم يتم إثبات دور فعالية هذه المركبات في معالجة التظاهرات المحورية لاعتلالات المفاصل الفقرية. وبالمقابل أظهرت التجارب السريرية أن التهاب المفاصل المحيطية في سياق اعتلال المفاصل الفقرية يتحسن على المعالجة بـSulfasalazine. ويستخدم الـMethotrexatc أيضا في علاج التهاب المفاصل المحيطية ولكن لم تجرى تجارب سريرية واسعة حول فعالية هذا المركب في هذه الأمراض.

وإن فعالية المعالجة بـ-TNF في المرضى المعالجين بنجاح من التهاب المفاصل الفقرية والغير مستجيبين للمعالجة الدوائية السابقة قد سيطرت الآن على العديد من التجارب السريرية على أنها خيار ناشئ سريع، وإن القاعدة الدقيقة لهذه المعالجات في التدبير الحاد وطويل الأمد لا تزال قيد التقرير. ويظهر، على أية حال، أنه يمكن لتلك العوامل أن يعاد صياغتها في معالجة حقيقية.

وإن هجمات التهاب العنبة تتطلب المعالجة من قبل أخصائي في أمراض العين ومدرب على معالجة أمراض العين الالتهابية. وقد تفيد الستيروئيدات القشرية السكرية بشكل موضعي أو ضمن العين وقد يكون من الضروري العلاج أيضا بالطريق العام بواسطة الستيروئيدات القشرية السكرية أو بواسطة مثبطات المناعة وذلك للسيطرة على الالتهاب والوقاية من فقد الرؤية بشكل دائم.

وقد تتطلب الأنماط الخاصة من اعتلالات المفاصل الفقرية معالجات مختلفة، ويشمل ذلك أيضا المرض المشارك للمرض الأساسي فمن الضروري أن تتم معالجة الإصابة بالكلاميديا الحثرية ومشاركاتها من الأمراض المنتقلة بالجنس لدى المريض المصاب بالتهاب المفاصل الارتكاسي وشريكه الجنسي. وإن المعالجة الطبية الهجومية لأشكال الصداف والمسببة للعجز توصف بطريقة مشابهة للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الريثاني. وإن معالجة المرض الجلدي بمثبطات المناعة لدى مرضى الصداف تفيد أيضا في معالجة التهاب المفاصل لديهم. وكذلك فإن معالجة التظاهرات المعدية الناجمة عن الداء المعوي الالتهابي قد تكون مفيدة أيضا في علاج التظاهرات الرئوية لديهم.

### آفاق مستقبلية

زيادة التبصر في العوامل المناعية لالتهاب المفاصل الفقرية يمكن أن يقود إلى فهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية لهذه الأمراض.

وبحث أساسي في استخدام العوامل البيولوجية وخاصة مثبطات مضادات الـTNF، في معالجة لالتهاب المفاصل الفقرية يمكن أن يساعد في التقييم فيما إذا كان الخلل البنيوي أو الوظيفي لهذه الأمراض يمكن منعه.

XV

# الفصل 80

# الذئبة الحمايـة الجهازيـة

الذئبة الحمامية الجهازية أو(SLE,lupus) هي اضطراب مناعي ذاتي يصيب أجهزة متعددة،سببه غير معروف يصاحب حدوثها ظهور أضداد خلوية ذاتية مختلفة. ويتميز السير السريري لـ SLE بتناوب فترات من النشاط والخمود مع تظاهرات تتراوح ما بين مجرد أعراض جلدية متوسطة مع أعراض مفصلية الى فشل عضوي باطني مهدد للحياة مع نقص في خلايـة الـدم (cytopenias). ويقـوم تشـخيص الـ slc علـى السريريات والموجودات المخبرية معاً. وقـد تم التعريـف على أشـكال سريرية اخرى خاصة.

ويمكـن لـ slc أن يحـدث في العمـر مـن الطفولـة وحتـى الكهولـة. ويمكن أن تصيب كل الجنسين كما توجد لـدى كل المجموعـات العرقية ومع ذلك فهي أكثر شيوعاً لدى النساء كما أنها أكثر شيوعاً وشدة لـدى العرق الأسود وشعوب أمريكا اللاتينية وأسبانيا. وأكثر الأعمار شيوعاً للإصابة بأولى تظاهرات الـ sle هي العقود الثانية والثالثة والرابع.

## الإمراضية

على الرغم من أن سبب الـ sle مازال غـير معـروف حتـى الآن، تـتزايد الدلائـل التـي تشـير إلـى أن الـ slc تنتـج عـن (أو علـى الأقـل تـتأثر بـ) مجموعـة مورثيـة، مناعية، هرمونية ومن المحتمـل أيضـاً تدخـل عوامـل محيطية. ومما زاد من فهم إمراضية هذا الداء الدراسات الواسعة التي تمت على أفراد المجتمع المصابين وكذلك على النماذج الحيوانية المصابة. كما تم توضيح دورها ومساهمة العامل الجيني في إمراضية الـ slc من خـلال دراسـات تمت على عـروق معينـة، وعـائلات، ومجموعـات التـوائم، ومجموعـات أخـرى. وهنـالك بعـض الجينـات المتعلقـة بجملـة الـ HLA1 وواسمات مناعية أخرى، وبروتينـات خاصـة، قـد تم اعتبارهـا جميعهـا كجينات مرشحة لأن تكون مرافقة لـ sle. وتمت ملاحظـة اضطرابـات مناعية مختلفة لـدى مرضـة SLE، فقـد لوحظ اشـتراك الاضطـراب في أجهزة المناعة الخلوية والخلطية في أمراضية هـذا الـداء. كمـا أن الـدور المعترف به لتشكيل المعقدات المناعية ولاضطرابات في جملة المتممة. في بعض تظاهرات الـ SLE يدعم فكرة أن لـ SLE منشـأ مناعيـاً. كمـا تم تبين التأثير الهرموني على الـ SLE من خلال الاختلاف اللافت للنظر في انتشـار المرضـى فيمـا بـين الرجـال والنسـاء وكذلـك في اختـلاف نشـاط المرضـى في فـترة الحمـل وغـيره مـن الحـالات الفيزيولوجيـة المصاحبـة لتغيرات الهرمونات الجنسية. وبالنهاية ،تم الاشتباه بدور بعض العوامل المحيطة في التأثير على نشاط الـ SLE مثل بعض الأحياء الدقيقة الأمر الذي قد يفسر التجمعات الجغرافية للحالات.

## التظاهرات السريرية

من الممكن فعلياً لأي عضو من أجهزة الجسم المختلفة أن يصاب بالـ SLE وغالباً بطرق متعددة. ويلخص الجدول 80-1 الكثير (ولكن ليس كل) التظاهرات السريرية لـ SLE. وإن إنذار هذا المرض يتراوح ما بين مـرض مزمـن، كامن ،مـع مشـكلات صغـيرة نسـبياً إلـى مـرض سـريع الترقي مهدد للحياة مع مواتية مبكرة. ومـن التظـاهرات الحادثـة في الحالات الخطيرة من المرضة نجد: التهاب الكلية الذئبي، التهاب المخ الذئبي، النزف الرئوي والتهاب الأوعية الصغيرة لأعضاء كبيرة مثـل المسـاريقا أو الدمـاغ . أمـا التـهاب الكليـة الذئبـي (NEPHRITIS LUPUS) فهو ينتمي لطيف من اعتلالات الكبب الكلوية يتراوح بـين تندبات بؤريـة صغـيرة إلـى تخريـب تكـاثري واسـع للكبب مـع حادثـة التهابية فعالة وترسب معقدات مناعية. ويصنف الاضطـراب الكلـوي والمتلازمات السريرية كليهما عادة بما يتلاءم مع نظام تصنيف منظمة الصحـة العالمـة W.H.O لأمـراض الكلية في SLE .هذا النظـام يضـم ستة درجـات مـن الاضطرابـات التـي تتراوح مـا بـين النسـيج الطبيعـي (درجة 1) إلى التهاب كبب والكلية مصلب متقدم (درجة 6). (درجـة 5) تظهر اعتـلال الكبب والكلية الغشائي المنتشـر، وهـو متلازمـة كلاثيـة مميزة يمكنها أن تظهر إما بشكل مفرد أو ضمـن بـاقي الدرجـات. أمـا التهاب المخ الذئبي، فهو مصطلح غامض وغير واضح ويشمل مجموعة اضطرابات عصبية مركزية مختلفة تضم الذهان، والنوبات صرعية أو السبات. إن التظاهر الإستعرافية والنفسية الخفية لـ SLE مـا زالـت خاضعة للأبحاث السريرية الحالية ويجب ألا نوليها اهتماماً كبيراً عند معالجة المرضى. ويمكن لكل من التهاب الكلية الذئبي، والتهاب المخ، والتهاب الأوعية إن تتطـور لـدى المريض بشكل مخاتل وقـد تصـل الـى مرحلى متقدمة في الوقت الذي تبدأ فيه بالظهور سريريا. وأن النـزف الرئوي نادر الحـدوث، وقد يشكل تظاهرة فاجعة عند حدوثه إذا قد ينتج عنه نفث دم صاعق وفشل تنفسي. إن التهاب المفاصل الناجم عن SLE عادة إنتكالي ولكنه قد يسبب عجزا ورخـاوة هـامين وجديـين في المفصل المصاب. وإن التظاهرات الجلدية الشائعة لـ SLE متقلبة. ومن الممكن أن تسبب ندبات دائمة وتشوهات قد تكون مزعجة للشـخص المريض. وتضم هـذه التظـاهرات الشـائعة: الطفح الوجني الكلاسيكي (طفـح الفراشـة)، الآفـات القريصيـة والحاصـة، والحساسـية الضوئيـة، والشرى.

ويحمل الحمل للنساء المصابات بـ SLE مشكلات خاصة نوعيـة، فقد يشتد المرض لدى هؤلاء النساء خلال الحمل. كمـا يمكـن تـأذي عضو داخلي (نتيجة المرض)، أو تناول أدوية الـ SLE يمكن أن يسبب أو يفـاقم مضاعفـات متعلقـة بـل الحمـل لـدى الأم. وتكـون معـدلات الإسقاط العفوي وولادة الخدج مرتفعة بشكل هام لدى النساء الحوامل

الجدول 80-1.

| التصنيف | معايير الكثافة المعدنية العظمية |
|---|---|
| ❖ جهازي وسواه | ❖ اضطرابات مصلية: |
| ـ حرارة | ـ أضداد دماغية ذاتية |
| ـ توعك، ضعف | ـ نقص المتممة في المصل |
| ـ اعتلال عقد لمفية | ـ ارتفاع جزيئات الطور الحاد |
| ـ إجهاضات عفوية متكررة ولادة قبل الأوان (خدج) | |
| ❖ وعائية: | ❖ دموية |
| ـ ظاهرة رينو Raynous | ـ فقر دم انحلالي |
| ـ خثار شرياني او وريدي | ـ فقر دم غير انحلالي |
| ـ التهاب أوعية (تقريباً يحدث في أي مكان) | ـ نقص الكريات البيض* |
| | ـ نقص اللمفاويات* |
| ـ تزرق شبكي | ـ نقص الصفيحات |
| ❖ جلدية: | ❖ عضلي هيكلي: |
| ـ طفح وجني (طفح الفراشة)* | التهاب مفاصل |
| ـ آفات قرصية* | ـ ألم مفصلي |
| ـ حساسية ضوئية* | ـ نخر لا وعائي |
| ـ قرحات فموية، أنفية تناسلية* | ـ التهاب العضل |
| ـ طفح لطخي حطاطي | |
| ـ التهاب السبلة الشحمية | |
| ـ حاصة | |
| ـ ذئبة جلدية تحت حادة | |
| ـ شرى | |
| ❖ كلوية: | ❖ عصبية: |
| ـ اسطوانات خلوية أو التهاب كبب وكلية | ـ نفاس* |
| ـ بيلة بروتينية أو اعتلال كبب وكلية غشائي أو متلازمة كلوية | ـ نوبات صرعية* |
| | ـ اكتئاب |
| | ـ ضعف الإدراك |
| | ـ صداع |
| | ـ التهاب مستعرض في النخاع الشوكي التهاب دماغ |
| | ـ اعتلال أعصاب محيطية |
| | ـ التهاب فوق الصلبة او التهاب الصلبة |
| ❖ معدية معوية | ❖ قلبية |
| ـ اعتلال أمعاء نتحي | ـ التهاب التامور* |
| ـ التهاب الكبد/ضخامة الكبد | ـ التهاب عضلة عصبية القلب |
| ـ صمة رئوية | ـ التهاب شغاف |
| | ـ رئوية |
| | ـ التهاب الجنب |
| | ـ نزف سنخي |
| | ـ ارتفاع ضغط الشريان الرئوي |
| | ـ متلازمة الرئة المتكمشة shrinking lung syndrome |

المصابات ب SLE والكثير من هذه الاجهاضات تتصاحب مع وجود أضداد الفوسفوليبيد لدى الأم (انظر البحث 81).

وقد وجدت أضداد مناعية ذاتية مختلفة لدى المرضى المصابين بـ sle وهي تمثل العلامات المخبرية المميزة في هذا المرض. يلخص الجدول (81 -2) الكثير من هذه الأضداد المناعية الذاتية التي وجدت

الجدول 2-80. الأضداد الذاتية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

| الاختبار | الحساسية٪ | النوعية٪ | القيمة التنبؤية٪ |
|---|---|---|---|
| ANA | 99 | 80 | 35-15 |
| DsDNA | 70 | 95 | 95 |
| SsDNA | 80 | 50 | 50 |
| Histone | 80-30 | متوسطة | متوسطة |
| البروتين لنووي | 58 | متوسطة | متوسطة |
| Sm | 25 | 99 | 97 |
| RNP | 50 | 94-87 | 85-46 |
| Ro (ss-a) | 35-25 | | |
| La (ss-B) | 15 | | |
| PCNA | 5 | 95 | 95 |

لدى المصابين. وعملياً، كل المرضى المصابين بـ SLE أو (99٪ منهم) يكونون إيجابيي الأضداد المضادة للنوى وذلك عند استخدام اختبار ذو حساسية مرتفعة. ومع أن الكثير من هذه الأضداد المحددة (والتي تنتمي إليها الأضداد المضادة للنوى) قد تم تحديدها وهي نافعة تشخيصياً وسريرياً إلا أن بعضاً منها يمكن أن يشاهد أيضاً في أمراض مناعية ذاتية أخرى. وأن الأضداد الموجهة لـ DNA ثنائي الطاق لمستضد (SMITH (SM . ANTIGEN عالية النوعية لا LE في حين أن الأضداد الموجهة ضد المستضدات (RO) و(LA) من الشائع وجودها في التهاب المفاصل الريثاني كما أنها شائعة بشكل خاص لدى مرضى متلازمة SJQGREEN وبعض هذه الأضداد تتصاحب مع تظاهرات سريرية خاصة للمرض، على سبيل المثال كثير من المرضى المصابين بـ SLE والمصابين بالتهاب الكلية الذئبي لديهم أضداد للـDN ثنائي الطاق أما العلاقة ما بين أضداد المستضد الريبوزومي (P) أو أضداد المستضد العصبوني مع التهاب للخ الذئبي فما تزال قيد الدراسة. وإن الأضداد المناعية الذاتية وحدها ليس مشخصة لأي مرض مناعي وإنما ينبغي تأويلها ضمن القرائن السريرية.

وإن مرض SLE تشخيصه سريري ولا يوجد فحص واحد أوسمة واحدة تشخص المرض تشخيصاً كاملاً ونهائياً، علاوة على ذلك، فالكثير من المتلازمات السريرية التي اكتشفت على أنها متلازمات جديدة ظهرت بعد العديد من السنوات انها عبارة عن إصابات بال SLE. ومن اجل تصنيف المرضى المصابين بـ SLE على نحو دقيق وبشكل يسهل أغراض البحث العملي تم تطوير نظام عالمي معترف به للمعايير التشخيصية لـ SLE (جدول 80-3). وإن الحساسية التشخيصية لهذه المعايير عالية وكان هذا مقصوداً لضمان أن جميع المرضى الخاضعين لدراسات البحث العلمي بما يتعلق ب SLE فعلاً مصابون بـ SLE. ومن ناحية ثانية، فعلى الرغم من أن هذه المعايير هامة وذات قيمة في الممارسة السريرية فإنه من الممكن للمريض أن يكون مصاباً بـ SLE دون أن نصادف هذه المعايير عند فحصه أو دراسته، وإن أكثر من نصف التظاهرات المذكورة في الجدول 80- 1 ليست جزءاً من هذه المعايير.

ومن الممكن لمرضى الـ SLE أن يظهروا كل السمات المميزة لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد والتي تضم خثارات متعددة، قلة الصفيحات، والاجهاضات المتكررة. انظر البحث (82) لتفاصيل أكثر عن هذه المتلازمة.

كما يمكن للمرضى المصابين بـ SLE أن تحدث لديهم متلازمة جوغرن SJQGREN ثانوية ومن الممكن أيضاً أن يصابوا بجفاف

الجدول 68-9: مقارنة بين الحماض الكيتوني السكري ومتلازمة فرط الحلولية غير الحماضي

| المعيار | التعريف |
| --- | --- |
| 1 . الطفح الوجني: | حمامة ثابتة، مسطحة او مرتفعة، فوق الوجنتين، تقف عند الطيتين الأنفيتين الشفويتين. |
| 2 . الطفح القريصي: | بقع حمامية مرتفعة وسوف قرنية ملتصقة وسادات جريبية، ندب ضمورية في الآفات القديمة. |
| 3 . الحساسية الضوئية: | طفح جلدي بسبب ارتكاس غير معتاد لشعة الشمس، وتكشف بالقصة الإمراضية او من قبل الطبيب |
| 4 . التقرحات الفموية: | تقرحات في الفم أو البلعوم الأنفي، عادة غير مؤلمة تلاحظ من قبل الطبيب. |
| 5 . التهاب المفاصل: | التهاب المفاصل غير ائتكالي يصيب مفصلين او أكثر من المفاصل المحيطة، ويتميز بالإيلام او التورم أو الانصباب |
| 6 . التهاب المصليات: | أ . التهاب الجنب: قصة مقنعة لوجود ألم جنبي او سماع الاحتكاكات من قبل الطبيب أو وجود دليل على الانصباب<br>ب . التهاب التأمر: موثق بالتخطيط القلبي أو سماع الاحتكاكات أو دليل على الانصباب. |
| 7 . الإصابات الكلوية: | أ . بيلة بروتينية مستمرة > 0.5غ/يوم أو >+3 إذا لم يتم حساب الكمية بالغرامات<br>ب . إسطوانة خلوية قد تكون كريات حمراء أو خضاب أو حبيبة او أنبوبية او مختلطة |
| 8 . الإصابة العصبية: | أ . نوب صرعية مع غياب قصة تناول داء مسبب او وجود خلل استقلابي معروف كارتفاع البولة او الحماض الخلوني آ، عدم توزان الشوارد.<br>ب . النفاص (الذهان) مع غياب قصة تناول دواء مسبب او وجود خلل استقلابي معروف كارتفاع البولة أو الحماض الخلوني آ، عدم توازن الشوارد |
| 9 . الإصابة الدموية: | أ . فقر دم الانحلالي مع ارتفاع الشبكيات<br>ب . قلة الكريات البيض <400/مم$^3$ في قياسين أو أكثر<br>ج . قلة اللمفاويات <1500/مم$^3$ في قياسين أو أكثر<br>د . قلة الصفيحات <100000/مم$^3$ في غياب قصة دواء مسبب |
| 10 . الإصابة المناعية: | أ . أضداد الـ DNA: وجود أضداد الـ DNA الأصلي وبعيارات شاذة<br>ب . أضداد الـ SM: وجود أضداد ضد المستضد SM الووي<br>ج . موجودات إيجابية من الأضداد المضادة للفوسوليبيد وذلك بناء على: (1) مستويات مصلية شاذة من الأضداد المضادة للكرديوليبين من نوع IgM (antibody IgM) IgG anticaredio lipin، (2) نتيجة إيجابية لاختبار الكشف عن مضادات التخثر الذئبية باستخدام طريقة قياسية (معيارية). (3) إيجابية كاذبة في الاختبار المصلية للإفرنجي والتي يعرف أنها تبقى إيجابية لمدة 6 أشهر على الأقل وتتأكد باختبار سكون اللولبيات (TPI) trepanona pallidum Immobization، امتصاص اللولبيات الومضاني (FTA- AB). |
| 11 . أضداد النوى: | وجود أضداد بعيارات شاذة بواسطة الومضان المناعي او أي تحري مشابه في أي وقت وبغياب تناول أي دواء يعرف بترفقه مع متلازمة الذئبة المحرضة بالأدوية. |

**الملتحمة، وجفاف الفم (XEROSIS) وغيرها من السمات السريرية المميزة لهذا الداء. ويقدم الفصل 84 تفاصيل متلازمة جوغرن.**

# الأنواع السريرية

## متلازمة التراكب

**بعض المرضى الذين يعانون من أعراض تتوافق مع مرض مناعي ذاتي لا يقعون ضمن تشخيص واحد ويكون لديهم أيضاً مظاهر سريرية ومخبرية لمرضين أو أكثر مثل SLE والداء الرثياني ومتلازمة جوغرن وصلابة الجلد والتهاب العضل. وإن مرضى كهؤلاء يمكن اعتبارهم مصابين بتناذر التراكب فعلى سبيل المثال، المرضى ذوي التهاب المفاصل التآكلي والتظاهرات الجلدية لـ SLE وايجابية الاختبارات لكلا العامل الرثياني وأضداد Sm يمكن أن يشار إليهم على أن لديهم rhupus أو تراكب بين الداء الرثياني والSLE. وبشكل مشابه فإن التراكب بين صلابة الجلد والذئبة والتهاب العضلات شائع، ومع داء النسيج الضام المختلط يوصف أحد الأنماط السريرية الشديدة. وهنالك اضطراب تراكبي هام آخر وهو الذئبي التصلبي ويستخدم هذا المصطلح لوصف المرضى ذوي الملامح لكلا الذئبة والتصلب المتعدد، وهو اضطراب مناعي ذاتي آخر. ويمكن أن يكون الخبير المصلي المناعي الذاتي مساعداً في كلا التشخيص انذارياً لتقييم مرضى هذه المتلازمات.**

وغالباً ما يتبع مرضى الداء التراكبي لتطوير ملامح جديدة عن اضطرابات الوالدين.

## الأدوية المحدثة للذئبة الحمامية

يمكن لبعض الأدوية أن تحدث متلازمة lupus–like syndreome والتي أصبح اسمها الذئبة الحمامية المحدثة بالأدوية lnduced– drug (dile) lupus erythemaous. وإن الـ dile تعتبر شكلاً معتدلاً من الـsle ويحدث فيها التهاب مفاصل والتهاب المصليات وأعراض أساسية شائعة أخرى في حين أن المضاعفات الكلوية أو العصبية المركزية نادرة. وإن أشيع الأدوية المسببة لـ dile وأكثرها دراسة procainamide وHYdralazine ولكن الكثير من الأدوية الأخرى متورطة في ذلك أيضاً وهي تضم AntiMicrobialsوBIOCKers B/ Anticonvulsants وهي أدوية جديدة تستمر في تورطها بأحداث DILE سريراً. ومع أن أضداد الهيستونات توجد لدى أكثر من 90٪ من المرضى المصابين بـ DILE إلا أن ندرة من المرضى كانوا يملكون أضداد ضد الـ DNA ثنائي الطاق أو لغيرها من المستضدات ذات العلامة بالذئبة الحمامية الجهازية. وأخيراً فإن الـ DILE عكوسة عند إيقاف استخدام الداء المسبب.

## الذئبية الحمامية عند حديثي الولادة

هي اضطراب نادر تصيب حصراً بعض الأطفال الوليدين من أمهات يحملن أضداد RO أو ضد LA وهذه الأضداد يمكنها أن تمر عبر المشيمة هي متطورة في تسبيب هذا المرض. وتضم أعراض هذا العرض عند الولدان: الطفح العابر، نقص الصفيحات الدموية فقر دم انحلا لي وأكثر الاختلاطات خطورة هي حصار القلب التام الدائم. وعلى الرغم من أن المشكلات الجلدية والدموية هي مشكلات عابرة وسهلة العلاج إلا أن اضطرابات الجهاز التوصيلي هي غالباً دائمة وتترافق مع مواتية عالية داخل الرحم وحول الولادة. وأقل من 5% من الأطفال المولودين من أم إيجابية RO و/ أو إيجابية LA سيصابون بالذئبة الحمامية الولادية وأمهات الأطفال المصابين ليسوا بالضرورة مصابات بالـ SLE ومع ذلك فبعض هؤلاء الأمهات اللواتي لا يظهرن أية مظاهر أو أعراض واضحة لـ SLE سيظهرون بعد عدة سنوات أحدا لأمراض المناعية الذاتية المحددة.

## المعالجة

حتى الآن لم يكتشف آي علاج شاف للذئبة، ويهدف العلاج الحالي إلى إنقاص وتخفيف الحادثة الالتهابات وتثبيط الجهاز المناعي، مع متابعة سرير دقيقة للمرض لتحديد مظاهر المرض لديه بأكبر وقت ممكن. وإن المعالجة بالستيروئيدات السكرية glucocorticoids والمثبطات المناعية تقص من معدل المراضة ومعدل الوفيات بين مرضى الـSLE على الرغم من أن هذه الأدوية ذات سمية كبيرة. وإن الكثير من الحالات الـ SLE معتدلة ويبقى المريض مصاباً بها طوال حياته لذلك يتوجب على الطبيب أن يوازن ما بين الفائدة المرجوة من العلاج والأخطار الناجمة عن استعماله وخاصة العلاج طويل الأمد.

وإن تثقيف المريض وتعليمه المعايير الوقائية لتجنب هجمات اشتداد المرض أمران أساسيان في إطار العناية بالمريض المصاب بالذئبة الحمامية الجهازية. ومن الأمور النافعة في تجنب الحساسة الضوئية استخدام حجب وستائر واقية وملابس واقية من الشمس. ومازال استخدام مانعات الحمل الحاوية على الاستروجين من قبل مرض SLE مثار جدل ونقاش إلا أن الكثير من المراكز الطبية تتجنب هذه الأدوية بسبب الدلائل التي تبين اشتراك استخدامها مع اشتداد فعالية المرض. وتفيد الألبسة الواقية من البرد أو المدفئة مع تجنب الأدوية المقبضة للأوعية في علاج ظاهرة رينو لدى مريض الـ SLE وهؤلاء المرضى يستفيدون أيضاً من المعالجة الموسعة للأوعية. وتوصف الجرعات الخفيفة من الأسبرين بتكرار للمرضى ذوي أضداد الفوسفولبيد الايجابية لمنع حوادث التخثر ولكن دلائل الدعم لكفاية هذه العملية محدودة. ولقد تم وصف معالجات أخرى لمتلازمة أضداد الفوسفولبيد في الفصل 81. وأن الدعم النفسي المعنوي لمرضى الـ SLE ضروري وأساسي لأنه من الممكن لهذا المرض المزمن أن يسبب الاكتئاب والقلق والضيق للعديد من المرضى. وكما ينصح بالتمنيع الروتيني لأمراض مثل الأنفلونزا والمكورات الرئوية لدى كل المرضى.

وعلى الرغم من أن مضادات التهاب غير الستيروئيدية تستخدم في معالجة الألم المفصلي متوسطة الشدة، تبقى الستيروئيدات السكرية (القشرانيات السكرية) العوامل المضادة للالتهابات الرئيسية في داء الـ SLE. وتستخدم الستيروئيدات السكرية في معالجة جميع تظاهرات الذئبة الحمامية تقريباً وبمقادير تتراوح بين مقادير صغيرة للغاية وتستخدم بتناوب الأيام وبين مقادير ضخمة تعطى نبضياً عبر الوريد. ومع أن الستيروئيدات السكرية غالباً ما تكون فعالة في علاج الذئبةإلا أن الطبيعة المزمنة للمرض ستؤدي إلى استخدام مطول لهذه الأدوية وبالتالي التعرض لسميتها التي تضم: البدانة. الداء السكري. تسريع حدثيات تصلب الأوعية. ترقق العظام. نخرة جافة. الساد. الرزق. وزيادة خطورة الإصابة بالأخماج. ولتجنب هذه التأثيرات السمية، يمكنا أن نستخدم مثبطات مناعية مختلفة لحصول على نفس تأثير الستيروئيدات ولكن بمقادير مخففة منها. وأيضاً فهنالك بعض التظاهرات (مثل المتلازمة الكلوية، والتهاب الأوعية الشديد) التي تستجيب للستروئيدات بشكل جزئي وبالتالي تتطلب مثبطات مناعية أخرى من أجل السيطرة على المرض بشكل أكبر وأفضل.

ووجد أن الأدوية المضادة للمالاريا فعالة في علاج SLE وهي تشكل عنصراً هاماً من عناصر المعالجة لدى الكثير من المرضى ،من هذه الأدوية:CHLOROQUINE، HYDROXYCHLOROQUINE وهذان الدواءان فعالان بشكل خاص في خفض الحرارة والتهاب المفاصل والتظاهرات الجلدية المخاطية لـ SLE. والكثير من المرضى يستخدمون واحداً من هذه الأدوية بشك مديد وطويل الأمد وذلك لأنه قد تبين بالدراسات أن المرضى الذين يتوقفون عن استخدام هذه الأدوية (حتى إذا كانوا قد أصبحوا لا عرضين في ذلك الوقت). ستحدث لديهم هجمات اشتداد للمرض أكثر من المرضى الذين تابعوا العلاج بها. وعلى الرغم من أن السمية الشبكية غير شائعة، وهي سمية متعلقة بالمقدار الدوائي المستخدم، فإن ضرورة الفحص العيني الروتيني عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية ما زال موضع نقاش لكنه غالباً يجرى مرتين في العام.

وإن AZATHIOPRINE من المركبات المثبطة للمناعة التي توصف لمرضى الـ SLE إما عندما لا يكفي العلاج بالستيروئيدات السكرية للسيطرة على المرض أو عندما نريد التخفيف من مقدارها. وتضم التأثيرات السمية لـ AZATHIOPRINE: نقص الكريات البيض، وفقر الدم وزيادة خطورة الإصابة بالأخماج. وهنالك خلاف حول ما إذا كان الاستخدام طويل الأمد لهذا الدواء يزيد من خطورة الإصابة بمرض دموي خبيث.

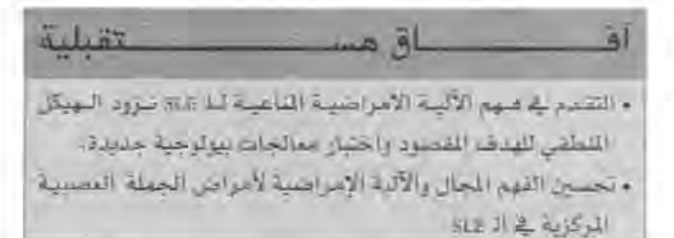
وإن الـ Mycophenolate mofetil هو عامل آخر مثبط للمناعة يستخدم الآن لعلاج المرضى ذوي الذئبة الحمامية الجهازية. ولقد

استخدم هذا الدواء بنجاح كبير في نظام منع رفض العضو الصلب المزروع ولقد ازداد استبداله لـ azathioprine من أجل هذه الغاية وذلك لفعاليته الكبيرة وتحمله الكبير. وتشمل سميته عدم الارتياح المعدي المعوي وقلة الكريات البيض. وعلى الرغم من أن معطيات التجارب السريرية البدئية المحدودة على فعالية هذا الدواء في الذئبة مشجعة، لا يوجد متابعة طويلة الأمد. ولم تتحدد بعد قواعد علاج الذئبة بالـ Mycophenolate mofetil.

أما cyclophosphamide فهو أقوى المثبطات المناعية المستخدمة في علاج SLE ولكن ومن ناحية ثانية وبسبب سميته المفرطة وخاصة عند استخدامه لفترة طويلة، جعل استخدامه مقتصراً على الحالات الشديدة من المرض. ولقد بينت سلسلة من الدراسات التي تمت بشكل أساسي في national Instiutes of health أن إعطاء الـ cyclophosphamide زرقاً وريدياً مرة كل شهر فعال في إنقاص معدل تطور التهاب الكلية الذئبي إلى داء كلوي ذي مرحلة متأخرة. وكما أن المرضى المصابين بالتهاب مخ ذئبي شديد أو التهاب الأوعية الصغيرة النخري يعالجون غالبا بـ cylophosphamide. وعلى الرغم من آن هذه المعالجة ما زالت تتقصها التجارب الواسعة والحالات السريرية التي تثبت فعاليتها وفائدتها. وتضم التأثيرات السمية الحادة : فقر الدم اللاتنسجي، الحاصة، التهاب الأغشية المخاطية،التهاب المثانة النزفي .أما الاستخدام طويل الأمد لـ cyclophosphamid فقد يؤدي إلى سرطانة الخلايا الانتقالية أو مرض دموي خبيث،عقم ،ضهي مبكر، والاخماج الانتهازية.

وقد اقترحت العديد من العلاجات الأخرى من أجل sle وأغلبها يعتمد على محاولة التلاعب بالاستجابة المناعية بطرق مختلفة . فمثلاً إعطاء الغلوبولينات المناعية وريدياً فعال في معالجة نقص الصفيحات ولكن هذه الطريقة ما زالت غير مؤكدة الفعالية بالنسبة لباقي الاستطبابات. أما التجارب التي درست فائدة فصادة البلازمة في علاج التهاب الكلية الذئبي فقد فشلت في إثبات آية فعالية مع أن الدراسات حول هذه الطريقة من أجل هذا الاستطباب مازالت مستمرة. ويزداد استخدام دواء الـ methotrexate في علاج الذئبة. وخاصة في علاج التهاب المفاصل. وعلى الرغم من أنه لا توجد تجارب سريرية تثبت فعالية هذه المعالجة في SLE. وإن الانفصال المناعي بالجرعة الكيماوية الكبيرة مع أو بدون زراعة الخلية الجذعية الذاتية لا تزال تدرس في العديد من المراكز الأكاديمية الكبيرة من أجل معالجة المقاومة الكبيرة للعلاج المحافظ. وعلى أية حال، فإن السمية للانفصال المناعي وانقطاع المتابعة طويلة الأمد تبقي هذه المقاربة مجالاً للبحث في هذا الوقت. ولقد تبين لدى الباحثين منذ قديم العهد بمدى فعالية المعالجة الهرمونية في علاج الـ SLE ولكن حتى الآن لم يتم تأكيد فعالية أي من عناصر هذه المعالجة في علاج الـ SLE.

وهنالك تفاؤل كبير بإمكانية إنتاج معدلات مناعية بيولوجية تنتج بواسطة الصناعات التكنولوجية لتقدم بذلك عناصر علاجية جديدة أكثر فعالية في معالجة الذئبة الحمامية الجهازية SLE. وإن الأدوية التي تمنع فعل السيتوكينات والمتممة ووظيفة الخلايا المناعية قد تم تقصيها جميعاً في التجارب السريرية.



# متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

متلازمة أضداد الفوسلوليبيد APS هي مرض يتصف بظهور واحد أو أكثر من التظاهرات الثلاثة التالية في المريض وذلك بعد إيجابية اختبارات أضداد الفوسفوليبيد التظاهرات الثلاثة هي: (1) تكرار خثارات شريانية و/أو وريدية. (2) نقص الصفيحات أو (3) تكرار الإجهاضات العفوية ولأن ال APS متلازمة حديثة الوصف نسبياً فما يزال مجال تظاهراتها السرية الكاملة غير محدداً، كما لا توجد حتى الآن معايير مقبولة من أجل التشخيص.

وكما ويعتبر ال APS ثانوياً إذا حدث بالتزام من الذئبة الحمامية الجهازية او غيرها من الأمراض المناعية الذاتية ويعتبر APS بدئياً إذا حدث لدى المريض بمفرده. وإن اكتشاف أضداد الفوسفوليبيد وعلاقتها بالتظاهرات السريرية قد حسن وزاد من فهم طيف سريريات ال SLE لأن كل تظاهرات من تظاهرات ال APS من الممكن رؤيتها في ال SLE (انظر البحث 80) فالإيجابية الكاذبة لاختبارات الإفرنجي المشاهدة لدى الكثير من مرضى ال SLA سببها أضداد الفوسفوليبيد. وانظر لأهمية هذه الأضداد فقد عدل المجمع الأميركي للعلوم الرثوية التشخيصة لـ SLE عام 1997 وجعلتها أضداد الفوسفوليبيد.

## الإمراضية

تقترح الدراسات التي تمت على الحيوان أن أضداد الفوسفوليبيد ممرضة بشكل مباشر ولكن الآلية الدقيقة لهذه الإمراضية ما تزال غير معروف. وإن الوجود المحتمل لعوامل مساعدة أخرى تساهم في تطور المرض من الممكن أن يفسر أن ظهور المرض يتم لدى مجموعات صغيرة من بين مجموعات الناس الذي لديهم أضداد الفوسفوليبيد. ومن بين أكثر العوامل المساعدة الذين شملتهم الدراسة هو B2-glycoprotein.

## التظاهرات السريرية

تم تلخيص التظاهرات السريرية لـ APS في الجدول (81-1) وإن قائمة التظاهرات السريرية ذات علاقة بال APS تستمر بازدياد إلا ان التظاهرات الأصلية الرئيسية الثلاثة والتي تضم الخثار. نقص الصفيحات. وتكرر الإجهاضات العفوية. هي فقط المقبولة عالمياً كجزء من متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS. واكثر فأكثر فإن مرض الخثرات المجهرية قد تميز كتظاهرة لـ APS. وعلى سبيل المثال. قد يحدث الفشل الكلوي كنتيجة للخثرات المجهرية بالإضافة لخثرات الشريان الكلوي. ويمكن الخزعة الكلوية ضرورية لتمييز ال APS عن الذئبة أو أنماط أخرى من الأمراض الكلوية. وإن الترافق بين متلازمة أضداد الفوسفوليبيد وال SLE والنتائج المختلفة للخثارات الشريانية كالتشبات يجعل من الصعب بمكان يجعل من الصعب بمكان أن نعزو هذه الاضطرابات إلى ال APS. وقد تمت صياغة مصطلح (متلازمة أضداد الفوسفوليبيد الشديدة) (catastrophic APS) لوصف الحالة التي يحدث فيها للمريض خثارات متعددة مع إيجابية أضداد الفوسفوليبيد وعلى الأغلب نقص في معدل الحياة.

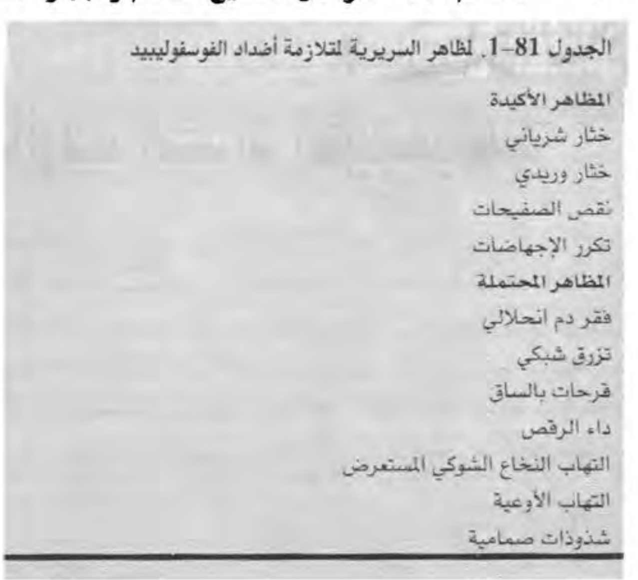
## التشخيص

يتم تشخيص ال APS اعتماداً على الجميع ما بين المظاهر السريرية والدليل المخبري وعلى وجود أضداد الفوسفوليبيد لدى المريض، ولا توجد معايير تشخيصية مقبولة عالمياً من أجل تشخيص APS. وأغلب المؤلفين يوافقون على ان التشخيص يجب ألا يتم إلا عند ظهور مظهر واحد على الأقل من المظاهر السريرية الكبرى لـ APS مع تكرار إيجابية الفحوص المخبرية بالنسبة لأضداد الكارديوليبين anticadiolipn antibody أو للعالم الذئبي الضاد للتخثر ومع استبعاد التشاخيص المحتملة الأخرى. وكما يجب ان يخضع مرضى الـ Aps لمس شامل بحثاً عن ذئبة حمامية جهازية مصاحبة للـ Aps وبحثاً عن باقي الأمراض المناعية الذاتية.

وإن الفحوص المخبرية المتعلقة باضداد الفوسفوليبيد معقدة ن الممكن أن تكون مركبة او سيئة الفهم، ومع ان الكثير من أنواع هذه الأضداد قد تمت معرفته إلا ان المستخدم منها في التشخيص ال APS هما: أضداد الكارديوليبين Anticardiolipin Antibody والعامل الذئبي المضاد للتخثر، وهو اسم مخلوط وضع في زمن مبكر من اكتشاف هذا العامل بعد ملاحظة انه من الممكن أن يسبب هذا العامل تطاولاً في زمن الترومبوبلاستين الجزئي. وهنالك العديد من الطرق المستخدمة في الكشف عن هذا العامل إلا أن اختبار زمن الترومبوبلاستين الجزئي لا يعتبر اختباراً مسحياً لهذا العامل. وعندما يتم مسح بالمرضى بحثاً عن ال APS فينبغي أن يتم البحث عن أضداد الكارديوليبين وعن العامل المضاد للتخثر معاً. وعلاوة على ذلك ينبغي ان تتكرر النتائج الإيجابية عند تكرار إجراء هذه الاختبارات لدى مرضى ال APS.

## المعالجة

في الوقت الحاضر. لا يوجد علاج شاف ولا معالجة وحيدة لكل تظاهرات ال APS بل إن لكل مظهر من مظاهر هذه المتلازمة له علاج خاص به. فبالنسبة للمرضى الذين لديهم فرط قابلية توصف لهم مضادات التخثر للوقاية من تكرار الخثارات. وإن الوارافارين هو الدواء المفضل مع الحفاظ على القيم لـ INR بالحدود العلي المنع التخثر أي



الجدول 81-1. لظاهر السريرية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد

| المظاهر الأكيدة |
| --- |
| خثار شرياني |
| خثار وريدي |
| نقص الصفيحات |
| تكرر الإجهاضات |
| **المظاهر المحتملة** |
| فقر دم انحلالي |
| تزرق شبكي |
| قرحات بالساق |
| داء الرقص |
| التهاب النخاع الشوكي المستعرض |
| التهاب الأوعية |
| شذوذات صمامية |

بين (5-4 + 0-3) (3 إلى 5-4). وكما ان الـ Heparin فعال أيضاً للمرضى الـ APS. وغالباً لا يحتاج نقص الصفيحات إلى علاج، وتستجيب هذه الحالة للعلاج بالستيروئيدات السكرية. وإن إعطاء الغلوبولينات المناعية عبر الوريد، الدنازول Danazol، واستئصال الطحال ومثبطات المناعة تستخدم لهذا الاستطباب.

ووجد أن معدل الإجهاضات لدى مريضات الـ APS يتناقص بشكل ملحوظ عند استخدام مقادير ضئيلة من الأسبرين Aspirin بالتشارك مع الهبارين Heparin أو مع الستيروئيدات السكرية وعادة يكون الهيبارين هو الخيار المفضل وعلى الرغم من ان مثبطات المناعة مع Cydophosphamide ومع فصادة البلازما ما استخدمت في علاج الخثارات لدى مرضى APS ومرضى الـ Catasteophic فلا يوجد إجماع على فعالية مثل هذه المعالجة.

## آفـــــاق مســـــــتقبلية

- يمكن للدراسات الضخمة الواسعة أن تزود معلومات عن مطابقة أفضل ومعالجة وقائية هادفة.
- يمكن لعوامل مضادة للتخثر جديدة ان تجد فائدة في معالجة المرضى ذوي الـ APS.



# الفصل 82

# التصلب الجهازي (تصلب الجلد)

التصلب الجهازي (Ssc) مرض يتصف بتليف جلدي حشوي، مع سوء وظيفية وعائية. وظاهرة Raynaud (وهي التظاهرة الأكثر وضوحاً)، مع حدوث وتفعيل مناعي. وإن مصطلح تصلب الجلد scleroderma (الجلد السميك أو الخثين يسلط الضوء على التظاهرة الأكثر وضوحاً في هذا المرض. وغالباً يستخدم هذا المصطلح كمرادف للمرض. وعلى الرغم من أن التغيرات الجلدية قد تكون منتشرة بشكل واسع ومعقدة للمريض فإن التظاهرات الحشوية والوعائية تكون في اغلب الحالات أكثر شدة وهي تشكل السبب الأساسي للوفيات. وتضم هذه التظاهرات التهاب الرئة الخلالي المؤدي إلى التليف، وتليف العضلة القلبية واضطرابات السبل الموصلة في القلب. وارتفاع ضغط الشريان الرئوي، واعتلال الأوعية الكلوية، ونقص الحركية المعوية وقلس معدي شديد، وإقفار في الأصابع، والأخماج، والاحتشاء.

## الوبائيات والوراثة

إن معدل حدوث الـ Ssc هو 10 إلى 20 حالة جديدة لكل مليون شخص في السنة، أما معدل الانتشار فحوالي 10أضعاف هذا الرقم ويحدث هذا الرقم ويحدث هذا المرض لدى النساء أكثر بثلاثة إلى أربعة أضعاف حدوثه لدى الرجال. ومن المعتاد أن يبدأ المرض قبل العقد الثالث من العمر، ويزداد معدل الحدوث ببطء ما بين العقد الرابع والعقد السابع من الحياة وكما انه من غير المعتاد ملاحظة حالات عائلية من المرض (حدوث المرض لدى عدة أفراد من نفس العائلة) وقد بنيت الدراسات التي تمت على التوائم اشتراك مزيج من العوامل الجينية والبيئية في إحداث هذا المرض، ومن ناحية ثانية فقد تحدث لدى أفراد العائلة الواحدة أمراض رثوية مناعية ذاتية مختلفة ففي أرشيف حالات الـ Ssc. كانت أم المريض مصابة بالذئبة الحمامية الجهازية SLE عتمه مصابة بالتهاب المفاصل الريثاني RA.

## المرضيات والفيزيولوجيا الإمراضية

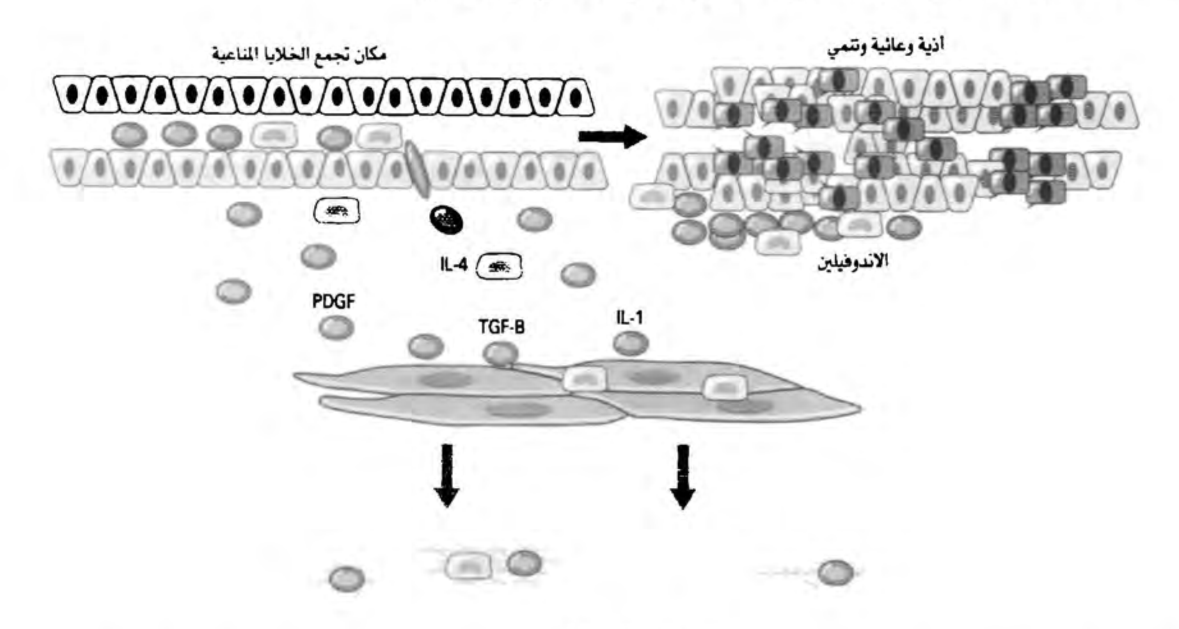
لمراضية تصلب الجلد 3 مظاهر جديرة بالملاحظة وهي: (1) خلل استقلابي في العمليات الاستقلابية الجهازية في صانعات الليف يقود إلى فرط في إنتاج الكولادجين وبقية بروتينات المطرق (Matrix). (2) تأذية الأوعية أو انسدادها. (3) وتفعيل مناعي ومناعة ذاتية الصورة (82.1). ويظهر الفحص التشريحي الإمراضي هذه الحديثات. وفي الجلد هنالك زيادة واضحة في النسيج الضام مع حلوله محل النسيج الشحمي تحت الجلد وملحقات الجلد مثل جريبات الشعر والغدد العرقية ومن الممكن أن يكون الضرر البطاني تظاهرة مبكرة في التصلب الجهازي ويقود هذا بداية إلى تغيير وظيفي في الأوعية الدموية ولاحقاً داء بنيوي. وتظهر الأوعية الموجودة في الجلد، والكلية، والقلب، وفي أي مكان من الجسم تكاثر في خلايا البطانة والخلايا العضلية الملساء مما يؤدي إلى انسداد بطاني وترقق الطبقة المتوسطة وإحاطة الوعاء بالنسيج الضام ولا يوجد التهاب أوعية (التهاب في جدار الوعاء) هنا فالتهاب الأوعية يتطلب وجود التهاب ضمن جدار الوعاء أما الحدثية الجارية هنا فتدعى اعتلال الأوعية ونجد في الدم دليلاً على التفعيل المناعي من خلال ارتفاع الذاتية في هذا المرض موجهة للمستضدات النووية. وهذه الأضداد تضم عدة أنواع الأضداد النوى عالية لمرضى الـ SSC (انظر المناقشة اللاحقة) إلا أن دورها في الأمراض ما زال غير مثبت.

وما تزال العلاقة ما بين الحديثات الوعائية، وحديثات النسيج الضام، والحديثات المناعية غير واضحة على الرغم من أنه من الممكن للخلايا المناعية أن تحرض على حدوث التليف فإن مصورات الليف تبدي اضطراباً غير مرتبط إذاً باستمرار التفعيل المناعي ولا يزال سبب الأذية الوعائية غير واضح ولكن قد يكون لوسائط التائيات وللجذور الحرة دور في ذلك ويمكن أن تساهم الأذية الوعائية ومن ثم نقص الأكسجة في إحداث التليف.

## المظاهر السريرية

هنالك شكلان مستقلان عن بعضهما لـ SSC وهما الشكل الجلدي المحدود (LCSSC) والشكل الجلدي المنتشر (Dc SSc). وعلى الرغم من أن هذين النوعين يتميزان عن بعضهما بمدى اتساع الإصابة الجلدية إلا أن تصنيفها يعتمد أيضاً على الإصابة الحشوية. الجدول (82.1). وإن تثخن جلدي في النهايات البعيدة وعادة الأصابع والأباخس فقط، والوجه ويترافق التليف الجلدي مع خسارة للشحم تحت الجلد وضمور للبشرة المغطية للمنطقة المصابة. والنتيجة هي جلد مثخن مشدود وملتصق بقوة إلى الصفاق الأعمق. وتقود ثخانة الجلد إلى نقص حركية المفاصل وتطور التقفع العضلي مع زوال الثنيات الجلدية في الأماكن الأخرى وكما يؤدي حلول التليف محل البنى الجلدية الثانوية إلى خسارة الشعر والغدد العرقية الجاف الناتج يكون عرضه للتشققات والأخماج.

وظاهرة رينو ظاهرة ثلاثية الطور ناجمة عن الاستجابة الوعائية للبرد. هذه الأطوار هي: الشحوب ـ الزرقة ـ التبيغ التفاعلي. وتوجد هذه الظاهرة لدى أكثر من 90٪ من المرضى وقد تسبق باقي التظاهرات بسنوات عديدة وقد تكون ظاهرة رينو شديدة إلى درجة كافية لإحداث التقرحات والإقفار والاحتشاءات في الأصابع. وتضم بقية التظاهرات الوعائية توسع شعيرات الوجه، اليدين، والصدر،




**الشكل 82–1**: الحدثيات الإمراضية في التصلب الجهازي: تؤدي الأذية الوعائية إلى تكاثر كل من الخلايا البطانية والعضلية الملساء، وتتفعل صانعات الليف لتزيد من الطرق المتوضع بين الخلايا IL – interleukin ـ PDGF عامل النمو المفعل للصفيحات، TGFB عامل بيتا نحو الاستحالة.

الجدول 82–1. التظاهرات السريرية للتصلب الجهازي

| | تصلب الجلد المنتشر | تصلب الجلد المحدود |
|---|---|---|
| صلابة الجلد | واسعة الانتشار (النهايات، الجذع، الوجه) | الأصابع، الأباخس، الوجه |
| ظاهرة رينو | 80–90٪ من المرضى، إقفار وتقرحات الأصابع | 95–100٪ من المرضى إقفار وتقرحات الأصابع |
| توسع الشعيرات | شائعة | قد تكون منتشرة |
| تكلسات | شائعة | شائعة |
| نقص حركية المري والقلس | 80–90٪، قد تكون شديدة، تضيق | 90٪ قد تكون شديدة |
| سوء امتصاص نقص حركية الأمعاء | شائعة، قد تكون شديدة | أقل شيوعاً غير شديدة عادة |
| داء رئوي خلالي | شائعة، السبب الأكبر للموت | غير شائعة، نادراً ما تكون شديدة |
| ارتفاع ضغط الشريان الرئوي | ثانوي لتليف الرئة، النمط البدئي منه غير شائع | 3–5٪ النمط البدئي |
| التليف القلبي اعتلال العضلة القلبية | شائع | ثانوي لارتفاع الضغط الرئوي |
| الداء الكلوي | اعتلال الأوعية، احتشاءات كلوية | لا يوجد |
| التهاب العضلات | قد يكون شديداً | لا يوجد |
| حفيف احتكاكي وتري | شائع | لا يوجد |
| أضداد النوى | 30–40٪ ضد توبوايزوميراز | 50٪ ضد المركز |
| | 5٪، 10٪ أضداد ضد المريكز لبوليميراز RNA | 10٪ ضد توبوايزوميراز |

وتوسع شعيرات الأمعاء التي من الممكن أن تؤدي إلى النزف واتساع الشعيرات في الطبية الظفرية. وقد يؤدي نقص حركية المري إلى عسرة بلع وتناقص ضغط المصرة المريئية السفلية مما يؤدي إلى قلس معدي مريئي شديد وشعور باللذع (Heartburn) وحتى تقرحات مريئية وتقفع. وتعبر اللفظة المركبة CREST عن أوائل أحرف الكلمات التالية: Cutaneous Calcinosis: التكلس تحت الجلد، Raynaude Phenomen: ظاهرة رينو، Esophageal Dysmotility: عسرة حركة المري Sclerodactyly: صلابة الأصابع Telangiectasia: توسع الشعيرات وتستخدم هذه اللفظة لتصنف وتسلط الضوء على التظاهرات الرئيسية للمرض. وإن ارتفاع ضغط الشريان الرئوي هو اختلاط متأخر لهذا المرض، ويكون خطيراً لدى 3٪ إلى 5٪ من مرضى LCSSC ومشابها لارتفاع التوتر البدئي. ويحدث لدى المرضى الداء الساد أو الملغي للشجرة الوعائية الرئوية وأيضاً الداء الخلالي الرئوي. وتكون بداية المرض مخاتلة فقد يكو لدى

المرضى أعراض قليلة إلى آن يصبح المرض الوعائي في مرحلة متقدمة ويقود ذلك إلى الموت عند المرضى ذوي تصلب الجلد المحدود.

وإن مرضى الإصابة المنتشرة (Dcssc) يعانون عادة من تصلب متناظر سريع ومترق لجلد النهايات والوجه، والجذع وتعتبر الإصابة الحشوية فيه هذا الشكل من المرض شائعة كالداء الوعائي والداء الرئوي الخلالي الالتهابي والمضاعفات القلبية ذات الخطورة الكبر. وتتظاهر المضاعفات الكلوية عادة على شكل ارتفاع ضغط سرياني يظهر فجأة، مع بيلة بروتينية واعتلال الأوعية الصغيرة وقصور كلوي مترق بسرعة. واصطلح على تسمية هذه المضاعفات النوبة الكلوية لتصلب الجلد (Scleroderma Renal Crisis) وإذا بقيت دون علاج فإن النتائج المتوقعة هي حدوث قصور كلوي مترق بسرعة مع احتشاءات كلوية. وإن الداء الرئوي الخلالي شائع ويتظاهر بسعال غير منتج، زلة تنفسية أو تعب ويحدث المرض القلبي بشكل ثانوي لانسداد الأوعية والاحتشاءات الصغيرة، ومن الممكن أن تحدث الانظيمات، واعتلال العضلة القلبية مع قصور القلب الاحتقاني. ومن الممكن أن نشاهد أيضاً التهاب الجنب، والانصباب التأموري الغزير أحياناً.

وتشاهد المضاعفات المعوية (مع التظاهرات المريئية) في المرض المحدود (LCSSC) أيضاً ولكن بشكل واسع، وغالباً ما تصاب الأمعاء على امتدادها بنقص الحركية. ومن الشائع حدوث الإسهال وسوء الامتصاص وذلك نتيجة للنمو الجرثومي المفرط وفك ارتباط الحموض الصفراوية كما قد يحدث الانتفاخ البطني والإمساك كنتيجة مباشرة لنقص الحركية. وقد يؤدي نقص الحركية المتقدمة والتليف المعوي إلى حدوث نقص الوزن متقدم وبالتالي إلى المخمصة. وتضم المضاعفات الكلولونية انفتاق المخاطية عبر العضلة الضامر مع تكيس كولوني واتساع كولوني شديد الذي قد نخطئ بينه وبين الكولون العرطل السمي وتضم التظاهرات العضلية الهيكلي الالتهاب العضلي، والتهاب الأوتار والتهاب المفاصل المتعدد المشابه لالتهاب المفاصل الرثياني ولكن دون الحديثة الاتكالية. وأخيراً فإن التعب والدعث يعدان من الأعراض الشائعة.

## التشخيص والتشخيص التفريقي:

يتم تشخيص الـ SSC سريرياً وتقترح كتشخيص مرضي مصاب بظاهرة Raynaud وبالقلس المعدي المريئي وتصلب الأصابع. وظاهرة رينو حالة شائعة تصيب 5 ـ 10٪ من مجتمع البالغين وهي اكثر شيوعاً لدى النساء وعلى الرغم من أن معظم الحالات مجهولة السبب فإن الأسباب المعروفة تتضمن التعرض للأجهزة الهزازة التي تستخدم في أعمال البناء والحفر وكذلك في بعض الأدوية مثل حاصرات β والأرغوت وكذلك في بعض أمراض الدم مثل متلازمة فرط لزوجة الدم. وكما ترى ظاهرة رينو في أورام النسيج الضام الأخرى مثل التهاب الجلد والعضل، والـ SLE والتهاب المفاصل الريثاني. وإن وجود المظاهر السريرية الأخرى لـ SSC مثل اللذع الشديد خلف القص أو توسع الشعيرات ووجود أضداد النوى وخصوصاً الأضداد النوعية بنسبة عالية يشير إلى خطورة تطور الحالة نحو مرض تصلب الجلد Scleroderma. ومع ذلك فإن أضداد النوى لست نوعية لمرض تصلب الجلد أو أي مرض مناعي آخر. وهنالك بعض المرضى الـ SSC لا يملكون هذه الأضداد في البداية.

ولا يزال التمييز ما بين الشكل المحدود (LCSSC) والشكل المنتشر (Dcssc) غير واضح دائماً لأن الكثير من التظاهرات السريرية مشتركة بين شكلي هذا المرض. وغن الدلائل التي تشير إلى تطور صلابة جهازية منتشرة تتضمن الاحتكاكات الوترية المسموعة أو المجسوسة الناجمة عن التليف ما حول الأوتار وكذلك تورم اليدين وقساوة الجلد في المناطق القريبة من اليدين. وأغلب المرضى لديهم أضداد النوى وكذلك فإن 30-50٪ من مرضى (Ds SSc) لديهم أضداد الـ RNA Plymerases لديهم خطورة عالية للإصابة بالداء الرئوي والكلوي. وإن 50٪ من مرضى Lcssc لديهم أضداد القسيم المركزي (Anticentromere Antibody) ويبدو أن هؤلاء المرضى يحملون خطورة عالية للإصابة بارتفاع الشريان الرئوي.

ومن بين المرضى الـ (DcSSc) هنالك مجموعة لديهم التظاهرات الوعائية والحشوية دون التظاهرات الجلدية والتي هي الثخانة الجلدية، وتستخدم اللفظة (Sclerooderma Sinc Scleroderma) لوصف هؤلاء المرضى. وبالإضافة لهذا فهنالك بعض المرضى الذين لديهم أعراض وتظاهرات مركبة للعديد من أمراض النسيج الضامن مثل تصلب الجلد، الـ SLE، التهاب الجلد والعضل والتهاب المفاصل الريثاني. ومع أن بعض الباحثين يدرجون هذه المجموعة من المرضى تحت عنوان Connective Tissue Disease Mixed إلا أن استخدام لفظة (داء النسيج الضام غير المميز Connective Tissue Disease Undiffecrentiated) تصفهم بشكل أفضل، وإن الكثير من هؤلاء المرضى يظهرون مع الوقت صورة سريرية اكثر وضوحاً لواحدة من الموجودات التي كانت مقترحة لديهم والغالب أن يظهروا مرض تصلب الجلد: SSC أو الذئبة الحمامية الجهازية SLE. وأما بقية المرضى فتستمر لديهم متلازمة التراكب Overlape Syndrome.

أما الحالات التي من الممكن أن تشابه التصلب الجهازي SSc فتضم القشيعة المنتشرة، تصلب الجلد، التهاب اللفافات بالإيوزينات ومتلازمة الألم العضلي كثير الإيزينيات: Eosinophilia Myalgia Syndrome وبعض متلازمات تصلب الجلد المحدثة بالأدوية أو بالعوامل المحيطية الجدول (82-2) والقشيعة هي شكل من تصلب الجلد الموضع وهي اكثر شيوعاً لدى الأطفال. ويوجد لدى المرضى المصابين بها رشاحة جلدية التهابية، وتليف جلدي وضمور، ولكن لا توجد لديهم ظاهرة Raynaud ولا تظاهرات جهازية. ويمكن أن تحدث هذه الحالة كإصابة وحدية أو متعددة أو خيطية الشكل. وقد يصيب الشكل الخطي أجزاء كبيرة من الجسم وغالباً يصيب النسج الواقعة إلى الأسفل من اللفافات والعضلات. ومن الممكن أن تحدث تقفعات وتشوهات في هذا المرض.

## العلاج

لا يوجد علاج واحد لـ SSC، ومع ذلك فن ومع ذلك فإن العلاج الموجه لمعالجة بعض الأعضاء المصابة غالباً فعال (جدول 82-3). كما أن الحاجة للعلاج تكون في بعض الحالات عاجلة وملحة. ولم يثبت دور أي عامل في تأخير عكس سير المرض، مع آن بعض الدراسات ترجح وجود فعالية لدوائي الـ Methotrexate و Cyclophosphamid في علاج هذا

**الجدول 82-2.** المتلازمات الشبيهة بتصلب الجلد

| | المظاهر المفرقة والمميزة |
|---|---|
| أمراض أخرى | |
| التشيعة | تورع لحطي أو خطي |
| التهاب اللفافات بالأيوزينيات | لا تصيب اليدين ويشاهد بالخزعة امتداد الإصابة إلى اللفافات والعضلات |
| تصلب الجلد (of buschke) | الإصابة مسيطرة في الرقبة، الأكتاف والجزء العلوي من الذراعين تستثني الإصابة اليدين ويشارك مع الداء السكري |
| الوذمة المخاطية التصلبية | يترافق مع اعتلال غاما (Gammopathy) تخن الجلد وسماكته وقد يكون لديه ظاهرة Ranaud. |
| داء الطعم ضد المضيف | التغيرات الجلدية مشابهة لصلابة الجلد، اعتلال وعائي |
| العوامل المحيطية والدوائية | |
| Bleomycin | تليف الرئة والجلد مشابهان لصلابة الجلد |
| L- Tryptophan | الألم العضلي بالحمضات، حمى، فرط حمضات، تظاهرات عصبية، فرط توتر رئوي، إن Trichlorthyene ومواد أخرى تسبب ما يصعب تمييزه سريرياً عن التصلب الجهازي مجهولة السبب |
| Pentazocine | آفات بؤرية في مواقع الحقن |
| تناذر الانسمام الزيتي | زيت<br>تشبه الألم العضلي بالحمضات |
| داء Vinyl Chloride | آفات وعائية، انحلال عظم السلاميات، صلابة الأصابع، دون وجود مرض حشوي |

المرض وخصوصاً قبل أن يحدث تليف ملحوظ. وهنالك الكثير من الأدوية التي تبط الكولوجين أو تحرض على تخريبه ما تزال قيد الدراسة. وإن الوقاية من قرحات الأصابع بتجنب الرضوض الجلدية. والمعالجة السريعة لهذه القرحات عند حدوثها من الممكن أن يقي المريض من حدوث الانتانات الشديدة أو البتر. وتفيد مختلف الموسعات الوعائية في تحسين أعراض ظاهرة Raynaud وقد تكون فعالة في بالوقاية من تطور قرحات الأصابع أو أنها على شفائها. وتعتبر حاصرات أقنية الكلس اكثر الأدوية استخداماً، كما تعتبر مراهم أو لصاقات الـ Nitroglycerin ودواء الـ Prazosin من الأدوية المفيدة أيضاً.

وإن ارتفاع التوتر الشرياني الحديث في سياق صلابة الجلد هو تظاهرة لإصابة كلوية لذلك فإن مراقبة الضغط المنتظمة تسمح بالعلاج المبكر قبل أن تصبح الأذية الكلوية شديدة. وتعد النوبة الكلوية حالة إسعافية من الواجب علاجها هجومياً بمثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتونسين وخصوصاً لدى المرضى المقيمين، في المشفى إلى أن تتم السيطرة على الضغط الشرياني للمريض. وتبدل مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتتسين سير ونتائج النوبة الكلوية بشكل دراماتيكي. وأحياناً قد تحدث النوبة الكلوية لدى المريض مع بيلة بروتينة واعتلال الأوعية الدقيقة في الكلية دون أن يصاب بارتفاع الضغط الشرياني.

ومن المهم جداً أن نكشف بشكل مبكر عن إصابة المريض بالداء الرئوي الخلالي الالتهابي إذا كان الهدف من العلاج هو الوقاية من تطور الحالة وتخرب البناء الهندسي الرئوي وحدوث تليف لا عكوسي وإن الأفضل الطرق للتشخيص هي بواسطة التصوير الطبقي المحوسب عالي الدقة والغسالة القصبية السنخية أو الخزعة وإن تقييم حالة المريض بهذه الوسائل يجب أن يتم قبل ظهور الأعراض السائدة للمرض. ويبدو أن المعالجة بالـ Cyclophosphemide ذات فعالية في علاج الداء الرئوي الالتهابي وفي إيقاف تدهور الوظيفة الرئوية. وإن المعالجات الحاسمة والمتعلقة بهذه النقطة لا تزال قيد الدراسة.

ولقد تم التصديق على العديد من العوامل لمعالجة فرط التوتر الرئوي في تصلب الجلد. والمتضمنة البروستاسكلين شبيه الايبوبروستينول والتريبروستينيل ومستقبلات الاندوثلين المضادة للبوسنتان. وبسبب نصف العمر الزمني القصير للبروستاسكلين فإنه يعطى بالحقن السريع. وطريق البيوبروستينول مركزي والتريبوستينل تحت الجلد. ويؤثر الايبوبروستينول دراماتيكياً في خفض المقاومة الوعائية الرئوية وتحسين الوظيفة السريرية حتى عند المرضى ذوي فرط التوتر الرئوي الشديد، على الأقل في الطور القصير. وإن التأثير طويل الأمد على توقع الحياة هو أقل دراماتيكية. وإن التأثيرات الجانبية قصيرة الأمد هي الصداع والهبات الساخنة والغثيان. وإن كلفة الدواء وإعطائه حوالي 80000-1200000$/سنوياً. وإن التريبوستينيل أقل تأثيراً ومن المحتمل نتيجة المحدودية في الكمية التي يمكن أن تعطى، ويتكرر التفاعل الموضعي. وإن البوسنتان والمعطى فموياً يحسن الوظيفة القلبية التنفسية وديناميكية القلب. وإنه أيضاً مكلف ولكنه أقل من الايبوبروستينول بكثير. وتحدث السمية الكبدية مع ارتفاع الترانس اميناز في 10-14٪ من المرضى.

وإن القلس المعدي المريئي الذي قد يتطور إلى تضيق المريء، أفضل ما يعالج بمثبطات مضخة البروتون ويستجيب الإسهال وسوء الامتصاص عادة للصادات التي تثبط النمو الجرثومي زائد الحد وهناك العديد من الأدوية التي يمكن أن تساعد على زيادة حركية الأمعاء وكذلك التظاهرات المفصلية تستجيب غالباً لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ولكن تحتاج في بعض الحالات إلى معالجة قصيرة الأمد الستيروئيدات القشرية وهنا يجب دراسة المحاذير من هذه المعالجة لن هذه المركبات متورطة في إحداث النوبات الكلوية. وتنتج التظاهرات المفصلية عن الندبات والالتهاب حول الأوتار. ولا يحتاج الارتفاع الطفيف اللاعرضي للانظيمات العضلية إلى علاج إلى أن التهاب العضلات التهابي الطبيعة يجب أن يعالج بالستيروئيدات و/أو Methotrexate وقد تم تلخيص المقاربة العلاجية في الجدول 82-3.

## الإنذار

تحسن معدل البقاء على قيد الحياة بشكل مذهل في التسعينات وقد يعزى ذلك إلى المعالجة الهجومية الباكرة للداء الكلوي. والتشخيص والعلاج الباكرين للداء الرئوي الخلالي وتحسن المعالجة للانتانات والإصابات المعدية المعوية، والانتباه إلى الحاجات الغذائية وإن المعدل الكلي للبقاء على قيد الحياة يبلغ حوالي 70٪ خلال 10سنوات وإن المرضى المصابين بالـ ICSSC يملكون نسبة أعلى للبقاء على قيد الحياة إلى أن يظهر ارتفاع التوتر الرئوي.

الجدول 82-3. المقاربة العلاجية للتصلب الجهازي

| التظاهرة | الفيزيولوجيا الإمراضية | العلاج |
|---|---|---|
| ظاهرة Raynaud | فرط فعالية وعائية أمحاء الأوعية | حاصرات أقنية الكلس، إيقاف التدخين، الموسعات الوعائية المباشرة |
| قرحات الأصابع الأيدي المنتفخة المتورمة | إقفار، انتان، ركودة وعائية، التهاب | الصادات، معالجة ظاهرة رينو للمدى القريب مقادير منخفضة من الستيروئيدات القشرية |
| القلس المعدي المعوي | ضياع وظيفة المصرة المريئية السفلية أذية إقفارية للضفيرة العضلية المعوية | مركبات Cisapride، Metaclopramide |
| نقص حركية الأمعاء | أذية إقفارية لضفيرة العضلية المعوية تليف معوي | المركبات المحرضة لحركة الأمعاء |
| سوء الامتصاص | نمو جرثومي زائد عن الحد | الصادات |
| داء رئوي خلالي | التهاب، تلييف | Cyclophosphamide وcorticosteroid |
| الأنظمية قلبية | إقفار وتلييف العضلة القلبية | المركبات المضادة للانظيميات |
| النوب الكلوية | اعتلال الأوعية | مثبطات النظيم المحول للأنجيوتنسين مضادات مستقبلات الانجيوتنسن II |
| التهاب العضل | أذية التهابية | ستيروئيدات قشرية، Methotrexate |
| تثخن الجلد | صانعات الليف (تأذي)، التهاب يؤدي إلى التليف | أدوية قيد الدراسة مثبطات TGFB-CTGF مثبطات التصنيع الحيوي للماتركس |

## آفــــــاق مســـــــــــتقبلية

• إن المعالجة المجدية لكلا الاضطرابيين الوعائي والجلدي في تصلب الجلد ناقصة. وإن الدراسات فيا لسنوات القليلة الأخيرة قد حددت الأهداف الجزيئي المتضمنة هذه المناطق. وإنه من المحتمل أن السيتوكينات المثبطة لبداية التليف كعامل النمو المحول - β سيكون متاحاً. وقد تكون هذه أضداد أو مثبطات مستقبلات أو جزيئات تحجز إشارات السيتوكين ولذلك تثبط التليف. وإن تثبيط التليف يمكن أن يثبط تخرب الأوعية ايضاً والتظاهرات الوعائية للتصلب. وإن مشاركة المعالجة بين مضادات التليف وحاميات الأوعية كابتات المناعة يمكن أن يحتاج إليها لمقاومة الملامح المتعددة للمرض.




الفصل 83

# الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهول السبب

الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب (IIMS) تتضمن التهاب العضلات العديد والتهاب جلدي عضلي والتهاب العضلات المرافق للخباثة والتهاب العضلات المترافق مع النسيج الضام والتهاب عضلات الجسم المعمم. وهذه الحالات تملك عادة مظاهر سريرية كضعف عضلي متناظر داني متطور، ارتفاع الانظيمات العضلية ومظاهر نسيجية عضلية مثبتة كارتشاحات بالخلايا وحيدة النوى التهابية وتنخر الألياف العضلية وصفات شاذة لمخطط كهربائية العضل. والاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب (IIMS) تختلف في المظاهر خارج العضلية المرافقة ولها الضد الذاتي الخاص بها (جدول 83-1 و83-2).

IIMS كمجموعة وبشكل فردي هي حالات قليلة نسبياً مع معدل انتشار مقيم حوالي 2-10لكل مليون ومعدل حدوث حوالي 0.5 إلى 8.4 حالة لكل مليون. ونسبة الذكور للإناث تقريباً 1:2 لالتهاب العضلات العديد والالتهاب الجلدي العضلي. وإن التهاب عضلات الجسم المعمم يسود عند الرجال. ويلاحظ ان العمر في الاعتلالات العضلية الالتهابية الذاتية IIMS يتوزع في قمتين، القمة الأولى بين عمر 5-10سنوات عند الأطفال المصابين بالالتهاب الجلدي العضلي والذروة الأخرى بين عمر 45-60سنة. كلا التهاب العضلات المترافق مع الخباثة والتهاب عضلات الجسم المعمم هو اكثر شيوعاً بعد سن الخمسين.

## المرضيات والفيزيولوجيا الإمراضية

السمة الأساسية لـ IIMS هي الارتشاح الالتهابي للنسيج العضلي. وإن الارتشاح بشك أساسي بالخلايا اللمفاوية. ولكن البالعات والخلايا البلاسمية واحياناً بالأيوزينات والأساسات والعدلات قد تكون موجودة. ويكون الارتشاح في التهاب العضلات بشكل نموذجي على شكل عناقيد في منطقة غلاف العضلة حول الألياف العضلية، في حين يسود الارتشاح في الالتهاب الجلدي العضلي في منطقة اللفافة العضلية، حول الحزم والأوعية الدموية الصغيرة. الضمور حول الحزم يحصل اكثر تكرار في الالتهاب الجلدي العضلي اما التهاب الأوعية النخر فهو غير شائع. التهاب عضلات الجسم المعمم يتميز بوجود فجوات داخل الخلية ومظهر تحت المجهر الإلكتروني كسيتوبلاسما داخلية وانابيب داخل نووية أو محتويات خطية.

الاضطرابات المناعية الذاتية المرافقة لـ IIMS تتضمن التهاب الدرق لهاسيموتو، الوهن العضلي الوخيم، تشمع صفراوي بدئي، امراض النسيج الضام بسبب بعض الحالات المترافقة مع الأضداد الذاتية (انظر الجدول 83-2) واستجابة هذه الحالات للكورتيزون اقترحت المناعة الذاتية كآلية إمراضية. وهذه الفرضية دعمت بتحديد الخلايا التائية السامة للعضلات في الخزعة وفي الدم المحيطي للمريض المصاب بالتهاب العضلات العديد والتهاب الجلد العضلي. واقترحت أيضاً فرضية المناعة الذاتية من خلال ترسبات للغلوبولينات المناعية ومركبات المتممة في العشيرات والشرينات عضلات الجسم المعمم حالات خاصة. وتعطي مظاهر مرضية مميزة لها. ولأن ترسبات الأميلوئيد كانت قد حددت في الفجوات المميزة لتلك الحالة.

## المظاهر السريرية

المرضى المصابين بـ IIMS يحضرون بشكل نموذجي بضعف عضلي مخاتل. في حالات قليلة المظاهر تكون اكثر فجائية مع ضعف عضلي داني وقاصي. والبداية الغير مؤلمة لأكثر من سنوات مع إصابات دانية وقاصية تقترح التهاب عضلات الجسم المعمم. وإن الضعف العضلي الداني المتناظر غالباً ما يضعف مهمات خاصة كالنهوض من وضعية الجلوس، والخروج من السيارة، والوصول إلى فوق الرأس أو تسريح الشعر، ويجب ان يميز عن الحالات التي تولد وهن معمم أو فقدان طاقة والتي نادراً ما تتدخل مع تلك الوظائف. وتقريباً واحد من اصل ثلاثة مرضى مصابين بالتهاب العضلات العديد عنده إصابة في المري العلوي والذي ينتج عن ذلك عسرة بلع وأحياناً استنشاق لمحتويات الفم. وإن الألم العضلي يحصل تقريباً عند نصف المرضى، ولكن عادة ما يكون خفيفاً. وأيضاً يمكن أن يسبب اختلاط مع ألم عضلي عديد روماتزمي عند المرضى الكهول.

تقييم القوة العضلية يجب ان تتضمن اختبار المعاوقة الفعالة. الطبيب يجب ان يضع في باله أن هذه الاختبارات يجب أن تدعم بالطلب من المريض تنفيذ بعض الوظائف الخاصة، مثل النهوض من مقعد منخفض بدون استخدم الأيدي، أو رفع اليدين فوق رأس أو رفع الرأس وهو متسلق على طاولة الفحص. وإن الفاحص يجب ان يكون واعياً إلى ذلك التقييمات الحركية يمكن أن تشوش بسبب الوهن أو الألم المفصلي أو العضلي.

**الجدول 83–1. تصنيف الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب**

| |
|---|
| التهاب العضلات العديد الذاتي البدئي |
| الالتهاب الجلدي العضلي الذاتي البدئي |
| التهاب العضلات العديد والتهاب الجلدي العضلي المرافق للخباصة |
| الالتهاب الجلدي العضلي الشبابي (أو التهاب العضلات العديد) |
| متلازمة تزامن التهاب العضلات العديد أو الالتهاب الجلدي العضلي مع أحد الأمراض الروماتزمية الذاتية |
| التهاب عضلات الجسم المعمم |

**الجدول 83–2. متلازمات التهاب العضلات والأضداد مجهولة السبب المرافقة**

| الأضداد الذاتية | المظاهر السريرية | الاستجابة والعلاج |
|---|---|---|
| ضد JO1 (يعرف ايضا بضد التركيب) $ | التهاب عضلات عديد أو التهاب جلدي عضلي مرض رئوي خلالي حاد<br>حرارة<br>التهاب المفاصل<br>ظاهر رينو | متوسط مع استمرار للمرض |
| ضد SRP+ | التهاب عضلات عديد<br>بداية مفاجئة<br>ضعف شديد<br>خفقان | ضعيفة |
| ضد MI2 | التهاب جلدي عضلي<br>علامة V وعلامة شول<br>فرط نمو القشيرة | جيدة |

ضد JO1 أشيع ضد ذاتي نوعي لالتهاب العضل. يعرف على أنه Anti Sythetase بسبب هدف الضد المحتمل والذي هو RNA Synthetase وسيادته تقارب 20٪ تظم الأضداد ضد Synthetase الأخرى: ضد PL-7، ضد Ej، ضد OJ وكل منها يملك سيادة <30٪.

+ سيادته تقارب 5٪

# سيادة ضد Mi2 يقارب 10٪.

SRP جزيء تعرف إشارة

في الالتهاب الجلدي العضلي، الطفح الجلدي المميز عادة ما يسبق تطور التهاب العضلات في حالات نادرة المرضى لديهم مظاهر جلدية كلاسيكية بدون التهاب العضلات (التهاب جلد وعضل بسبب التهاب عضل أو التهاب جلد وعضل بدون اعتلال عضلي). وإن الطفح يملك العديد من الاختلافات المميزة كآفات غوترون Gorttron's Lesions والطفح الحمامي أو الطفح الجلدي الحؤولي والطفح المحب للشمس. وإن حطاطة غوترون Gorttron's Papules مؤلفة من حمامة وأحيانا حطاطة جدرية أو لويحية أو بقعية (علامة غوترون) Gorttron's sign فوق المفاصل السنعية السنخية والمفاصل بين السلامية والقريبة. وإن الطفح الجلدي الحؤولي لالتهاب الجلدي العضلي يتألف من حمامة أو طفح بنفسجي على الوجه والجذع والرقبة والأطراف أو على الفروة. وعادة تملك توزيع وصفي على شكل (V) على جدار الصدر الأمامي أو ما تدعى علامة شول Shawl sign (خلف الرقبة فوق الجذع والأكتاف). وإن الطفح يحصل عند 30٪ إلى 60٪ من المرضى المصابين بالالتهاب الجلدي العضلي ويتوضع بشكل متميز على الأجفان ولكن يمكن ان يكون صعب الكشف في مريض غامق البشرة.

يمكن أن تحصل بعض المظاهر غير الجلدية وغير العضلية المختلفة (جدول 83-3). وإن الإصابة الرئوية في التهاب العضلات المعمم والالتهاب الجلدي العضلي يمكن أن تأخذ عدة أشكال كضعف عضلات التنفس ومرض رئوي خلالي وارتفاع الضغط الرئوي والتهاب الأوعية الرئوية وذات رئة استنشاقية، وكذلك فإن إصابة عضلات التنفس يمكن أن تتضمن جدار الصدر والحجاب الحاجز وهي مميزة سريريا عند 5٪ من المرضى. ولحسن الحظ القصور التنفسي الذي يحتاج إلى تهوية مساعدة نادر الحدوث، إصابة المريء واللسان يظهر كعامل خطورة في الاختلاطات وأما امراض الرئة الخلالية فتحدث تقريبا بنسبة 10-30٪ من المرضى المصابين بالالتهاب العضلات العديد تترافق غالبا مع وجود أضداد ضد التركيب Antisynthctase (JO-1)، حمى، ظاهرة رينو والتهاب المفاصل (متلازمة ضد التركيب) (انظر الجدول 83–2) وبشكل ملفت فقد تكون شدة المرض الرئوي الخلالي مستقلة عن شدة التهاب العضلات.

وإن الإصابة القلبية في iim يمكن ان تتضمن حاصرات واللانظيمات والتهاب العضلة القلبية. وتكون اكثر شيوعا من انتشار المقيم، (أعلى من 70٪ في سلسلة واحدة). وتكون كما في امراض الرئة الخلالية مستقلة عن شدة التهاب العضلات. وإن عسرة البلع نتيجة التهاب العضلات المخططة في الثلث الأول العلوي للمريء تحدث بنسبة 30٪ في التهاب الأوعية الخلالية الأطفال المصابين بالتهاب الجلدي العضلي.

العلاقة بين IIM وأمراض الخباثات كانت قد وضحت من خلال الدراسات المعتمدة على السكان والتي أظهرت زيادة متوسطة في الخطورة (خطورة نسبية مضاعفة تقريبا) بعد سنة إلى سنتين من

**الجدول 83–3. التظاهرات خارج العضلة لالتهاب العضلات العديد ولالتهاب الجلدي العضلي**

| |
|---|
| **رئوية** |
| ضعف عضلات التنفس |
| استنشاق |
| أمراض الرئة الخلالية |
| ارتفاع الضغط الرئوي |
| التهاب الأوعية الرئوية |
| **قلبية** |
| صدمة قلبية |
| لانظيمات |
| اعتلال العضلة القلبية |
| **السبيل المعدي المعوي** |
| سوء حركية المريء |
| سوء حركية المعدة والأمعاء الدقيقة والكولون |
| **التهاب المفاصل** |
| غير انتكالي، متناظر يصيب المفاصل الصغيرة |

تشخيص الالتهاب الجلدي العضلي واحتمالية التهاب العضلات العدد وإن الخباثات المراقة لالتهاب الجلدي العضلي تشمل الذين يحدثون بشكل أكثر شيوعاً في المجتمعات العامة. وهي تشتمل على السرطانات في الرئة، والثدي والكولون والبروستات والمبيض. وإن الخبراء سجلوا آلاف القصص والفحوص مثل فحص المستقيم ولطاخة بابانيكولا عند النساء وتحليل البول والدراسات الكيماوية للدم وصورة صدر شعاعية وقياس مستضد البروستات النوعي PSA عند الرجال والفحوص النسائية والمصلية وإيكو من خلال المهبل وتحديد CA-125 المصلي للكشف الدقيق عن السرطان المبيض عند المرأة التي شخص لها حديثاً التهاب جلدي عضلي ويمكن أن تكون هذه الإجراءات معقولة.

## التشخيص

تشخيص IIM يشتبه به من خلال القصة المثالية والفحص الفيزيائي، الأنظيمات العضلية مثل كرياتين فوسفوكيناز Phosphhokinase Creatine والألدولاز Aldolase مرتفعة بشكل صريح والتشخيص يؤكد بواسطة الخزعة العضلية. وبشكل مثالي الخزعة المفتوحة تسمح بتقييم مثالي لبناء العضلة. وأيضاً الخزعة بالإبرة قد تكون كافية لتشخيص التهاب العضلات العديد والالتهاب الجلدي العضلي في حالات عديدة. وإن العضلة الدالية هما اللذان يؤخذ منهما الخزعة. وإن المجهر الإلكتروني يساعد في تأكيد تشخيص التهاب عضلات الجسم المعمم وصباغات خاصة لتحديد زيادة الغليكوجين والدسم لاستبعاد لاعتلال العضلات الاستقلابي. ومع الاستثناءات الممكنة لأضداد JO-1 وتماثل متلازمة ضد التركيب (انظر الجدول 82-2) القاعدة في الأضداد الخاصة لالتهاب العضلات مازالت محددة لأنه ينقصها الحساسية وليس كلها ذو فائدة تجارية.

وإن تخطيط العضلة الكهربائي لوحده لا يستطيع تأكيد التشخيص ولكنه يمكن أن يشير إلى العضلة المصابة عند مريض عند مظاهر جلدية أو غير عضلية مرضية. وإن صفات تخطيط العضلة الكهربائي المثالي وصفت في الجدول 83-4. وغن صورة الرنين المغناطيسي MRI تستخدم بازدياد لتحديد مواقع العضلات المتأذية ولكنها نادراً ما تشخص وهذه التقنية يمكن أن تكون أكثر فائدة في مراقبة مستوى IIM.

**الجدول 83-4. صفات مخطط العضلة الكهربائي النموذجي لالتهاب العضلات العديد ولالتهاب الجلدي**

سعة منخفضة، أمد قصير لكمون عمل الوحدة الحركية
نموذج اعتلال عضلي نموذجي
كمون عديد الأطوار بسبب عمل الألياف اللامتوافقة
زيادة فعالية المرتكزات والرجفان الليفي يعزى إلى ضرر نهايات الأعصاب أو نهاية اللوحة المحركة
تفريغ متكرر معقد
التفكير بكونها نتيجة للضرر الالتهابي لغمد الليف العضلي

## التشخيص التفريقي

إن العديد من الحالات المختلفة يجب أن توضع في التشخيص التفريقي لالتهاب العضلات (جدول 83-5) وهي تشمل اعتلال العضلات الأخرى (التهاب العضلات الخمجي، الأدوية الحاثة لاضطراب، الضمور العضلي، اعتلال العضلات الاستقلابين اضطراب الغدد الضم) و/أو

**الجدول 83-5. التشخيص التفريقي لالتهاب العضلات لالتهابي مجهول السبب**

**الخمج**
(داء McArdle)
التهاب عضلات فيروسي
الفيروسات القهقرية (HIV، HTLV-1)
الفيروسات المعدية المعوية (إيكة فيروس، كوكساكي فيروس)
الفيروسات الأخرى (أنفلونزا، التهاب كبد A-B، فيروس ابنشتاينبار)
جرثومي: التهاب العضلات القيحي
طفيلي داء الشعرينات، داء الكيسات المذنبة
الفطور المبيضات
**ذاتي**
التهاب العضلات الحبيبوي (ساركوئيد، خلية عرطلة)
التهاب العضلات بالإيوزينات
متلازمة الألم العضلي بكثرة الإيوزينات
**اضطرابات الغدد الصم والاضطرابات الاستقلابية**
قصور الدرق
فرط نشاط الدرق
فرط الكورتيكوئيدات
قشرية
فرط نشاط جارات الدرق
قصور جارات الدرق
نقص الكالسيوم
نقص البوتاسيوم
**اعتلال العضلات الاستقلابي**
نقص عوز الفوسفوريلاز العضلي
عوز فوسفوفركتوكيناز
عوز حمض المالتاز
أمراض مخازن الدسم
انحلال العضلات المخططة الحاد
**الأدوية الحاثة لاعتلال العضلات**
بنسيلامين D.Penicillamine
زيدوفودين Zidovudine
كولشسين Colchicine
كلوروكين، هيدروكسي كلوروكين
العامل الخافضة للشحوم
سيكلوسبورين
كوكائين، هيروين، باربيتورات، ستيروئيدات
**اضطرابات عصبية**
ضمور عضلي
اعتلال عضلي خلقي
أمراض النورون الحركي
متلازمة غيلان - باري
الوهن العضلي الوخيم

حالات عصبية (مثل الوهن العضلي الوخيم، متلازمة غيلان - باري Guillain Barre).

## المعالجة

الخط الأساسي لمعالجة IIM تتألف من الستيروئيدات القشرية. وبشكل مبدئي بريدنيزولون Predinsolone يعطى بجرعة عالية (مثل 60ملغ/يوم) حتى يعود مستوى الكرياتين فوسفوكيناز Creatine Phosphhokinase إلى طبيعته أو تتحسن القوة العضلية بكل ملحوظ. وأحياناً جرعة عالية خارجية من الستيروئيدات القشرية تعطى وريدياً في الحالات الشديدة وفي ما بعد تنقص جرعة الستيروئيدات القشرية تدريجياً اعتماداً على الاستجابة السريرية. وتقريباً واحد من أصل ثلاثة إلى واحد من أصل أربعة من المرضى يحتاجون إضافة عوامل مثبطة للمناعة مثل ميتوتريكسات (Methotrexate) أو إزاتوبرين (Azatrhioprime) بسبب المقاومة للستيروئيدات. عدم تحمل الآثار الجانبية أو عدم القدرة على إنقاص الستيروئيدات القشرية بدون اندلاع المرض استخدام سيكلوسفاميد Cyclophosphamide وسيكلوسبورين أثبتنا فعالية في الحالات المقاومة للستروئيدات. ربما آثار هما السمية حددت انتشار استخدامهما. وإن الاختبارات السريرية أثبتت فعالية غاما غلوبولين الوريدية وأثبتت سميتها القليلة والمنخفضة في الالتهاب الجلدي العضلي. وهذه المعالجة تعمل على منع ترسب قطع المتممة الفعالة وهذه المعالجة تحمي الأوعية الشعرية في العضلات من مركبات المتممة المتوسطة المؤذية. وأيضاً غاما الغلوبولين الوريدي مفضل بسبب سميته المنخفضة ولكن الفعالية على المدى البعيد غير معروفة، ويستخدم بشكل محدود لغلاء ثمنه.



# الفصل 84

# متلازمة جوغرون

متلازمة جوغرون هي متلازمة مزمنة متواسطة للمناعة واضطرابات التهابية في عمل الغدد خارجية الإفراز ومظاهر جاهزية أخرى. وإن المظهر الأكثر شيوعاً يشتمل على التهاب وتخريب للغدد والدمعية واللعابية والذي يقود إلى جفاف العين (جفاف الملتحمة والقرنية أو جفاف العين) وجفاف الفم (Xerostomia)، متلازمة جوغرون مترافقة بأضداد ذاتية مختلفة ومظاهر سريرية جهازية. تتضمن أمراض الرئة الخلالية والتهاب الأوعية ولمفوما. وإن المرضى الذين لديهم اضطرابات مناعية أخرى يعتبرون أنهم مصابون بمتلازمة جوغرون الثانوية مثل الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثوي، التصلب الجهازي (تصلب الجلد)، التشمع الصفراوي البدئي. والذين ليس لديهم اضطرابات مناعية يكون عندهم متلازمة جوغرون البدئية. وعلى الرغم من ان متلازمة جوغرون أكثر شيوعاً عند النساء. إلا أنها تصيب الرجال أيضاً وتوجد عند الناس في جميع الأعمار والسلالات والأعراق.

## المظاهر السريرية

المظاهر السريرية لمتلازمة جوغرون يمكن أن تقسم حسب اضطرابات عمل الغدد خاريجة الإفراز (جدول 83-1) والتي تتعلق بجفاف العين والفم وهما اكثر المشاكل شيوعاً ويزعجان المرضى بشكل كبير. وإن العديد من المظاهر الغدية الخارجية. على الرغم من أنها غالباً ما تكون نادرة. يمكن ان تكون مهددة للأعضاء والحياة بالنسبة للمرضى الذين لديهم متلازمة جوغرون الثانوية قد يكون من الصعب تفريق الأعراض والعلامات التابعة لمتلازمة جوغرون عن الأعراض والعلامات المرافقة للاضطراب المرافق.

وإن الظاهرة الأكثر قلقاً مع متلازمة جوغرون هي الزيادة في انتشار اللمفوما، هذه اللمفوما (غالباً من نمط الخلايا البائية) يمكن ان تتضمن تحولات خبيثة للغدد خارجية الإفراز المصابة سريرياً أو تصيب مواقع غير واضحة سريرياً مثل العقد اللمفاوية الرقبية. وإنه من الحكمة ان يكون لدينا عتبة منخفضة لنقرر تشخيص اللمفوما عند مرضى متلازمة جوغرون الذي ظهر لديهم كتل جديدة أو صفات بنيوية أو تورم غدي مستمر والتي تكون مقاومة لكل من المعالجة أو أن تتغير في صفتها.

## التشخيص

يوجد عدد من المعايير للتشخيص التفريقي تقدم لمتلازمة جوغرون بدون الإجماع على أي من هذه المعايير. وعدى كل من هذه المعايير يتطلب التركيز على كل ما يلي (1) دليل شخصي وموضعي لكل من التهاب الملتحمة والقرنية الجافي وجفاف الفم. (2) وجود واحد على الأقل من الأضداد الذاتية الأربعة التالية: . أضداد ضد النوى. العامل الريثاني. أضداد ضد RO . أضداد ضد La (تلك الحرفين الآخرين أيضاً يعرفون بأضداد SS-A و SS-B لذلك سميت بمتلازمة جوغرون) (3) استبعاد المراض التي تقلد متلازمة جوغرن. وإن الخزعة المأخوذة من الغدد اللعابية. من السهل ان نحصل عليها من الفصل السفلي.. يمكن ان تبدي موجودات وصفية لارتشاحات بؤرية بالخلايا اللمفاوية مع سيطرة الخلايا التائية CD4. وإن هذه الصفات النسيجية تدل على عمليات متواسطة بالخلايا وهي أساسية في الآلية الإمراضية لمتلازمة جوغرون.

ويمكن ان يكون التهاب القرنية والملتحمة الجفافي موضوعي من خلال موضوعي من خلال قياس تناقص إنتاج الدمع باختبار ورقة ترشيح شيرمر (أصغر من 5ملم من الترطيب خلال 5دقائق بعد وضعه الورقة في الجفن السفلي) أو فحص تسحج القرنية من خلال صباغ الوردي البنغال (Rose Bengal Stining) والفحص بالمصباح الشقي. وأن تناقص إفراز اللعاب يمكن أن يؤكد بقياس اللعاب للمريض.

وإن التشخيص التفريقي لمتلازمة جوغرن يشتمل على تنوع واسع من الالتهابات والأمراض الارتشاحية والتي تسبب أعراض التهاب الملتحمة والقرنية الجافي و/أو تضخم الغدد الدمعية واللعابية. وغن فيروس نقص المناعة المكتسب البشري يسبب متلازمة اعتلال الغدي اللمفاوي المرتشح المنتشر والتي تصيب الخلايا التائية CD8 بشكل غالب. وإن الخماج الإضافية يجب ان تؤخذ بعين الاعتبار في المرضى الذين لديهم أعراض التهاب الملتحمة والقرنية وتشتمل على التهاب الكبد C/B وفيروس ابيضاض الدم بالخلايا التائية البشرية والإفرنجي والإصابة بالمتفطرات والحياء الأخرى. وغن الأمراض الارتشاحية يمكن أن تصيب الغدد اللعابية والدمعية وتظهر في شكلها مشابه لمتلازمة جوغرن هذه المراض الارتشاحية تشمل على الغرناوية والداء النشواني والصباغ الدموي وامراض أخرى. وإن الأمراض التي تؤدي إلى وارد عصبي شاذ للغدد خارجية الإفراز. مثل التصلب المتعدد. يجب أيضاً ان تؤخذ بعين الاعتبار في مريض مصاب بالتهاب الملتحمة والقرنية الجافي.

وإن العديد من الأدوية في التصانيف الصيدلانية المختلفة تملك خصائص مضادة للكولين وتؤدي إلى أعراض سريرية واضحة من جفاف الفم والعين مشابهة لمتلازمة جوغرن. ومن هذه الأنواع مضادات الاكتئاب ومضادات الاحتقان وخافضات الضغط. وإن قائمة الأدوية التي لديها تأثيرات جانبية مضادة للكولين طويلة حقاً. والتي يجب استعراضها بحذر عند كل مريض عنده اعراض علامات متلازمة جوغرن. متضمنة جميع الأدوية والمنتجات التي لا تعد.

**الجدول 84-1. المظاهر السريرية لمتلازمة جوغرن الملحقة بسوء وظيفة الغدد خارجية الإفراز**

| |
|---|
| **المشاكل الثانوية لسوء وظيفة الغدد الدمعية** |
| جفاف، تهيج العين مع إحساس بجسم غريب |
| تسحج القرنية |
| العيون المحتقنة (الحمامية) |
| **المشاكل الثانوية لسوء وظيفة الغدد اللعابية** |
| جفاف الفم |
| تقرحات فموية |
| تشققات شفوية ولسانية |
| عسرة بلع |
| قلس معدي مريئي |
| تورم الغدد النكفية و/أو الغدة تحت الفك |
| **المشاكل الثانوية لسوء وظيفة الغدد الخارجية الأخرى** |
| عسرة بلع |
| سوء امتصاص البنكرياس |
| التهاب البنكرياس |

**الجدول 84-3. علاج متلازمة جوغرن**

| |
|---|
| **علاج موضعي لسوء وظيفة الغدد خارجية الإفراز** |
| *جفاف الملتحمة* |
| قطرات صناعية |
| نظارات/ منظار للوقاية من الشمس Goggles |
| إغلاق النقاط الدمعية عن طريق سدادات خاصة أو بواسطة التخثير الكهربائي |
| *جفاف الفم* |
| لعاب صناعي |
| العلاج بالفلوريد/عناية جيدة بالأسنان |
| تجنب أقراص الغلوكوز/ الحلويات |
| *عسر جماع* |
| مزلق مهبلي |
| **علاج جهازي لسوء وظيفة الغدد خارجية الإفراز** |
| بيلوكاربين Pilocarpine |
| تجنب أو قطع الأدوية التي لها تأثيرات مضادة للكولين إذا كان ذلك ممكناً |
| **علاج المظاهر الجهازية** |
| أدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية |
| عوامل مضادة للملاريا: هيدروكسي كلوركين أو الكلوركين |
| عوامل مثبطة للمناعة |

**الجدول 84-2. المظاهر السريرية والخارج غدية لمتلازمة جوغرن**

| | |
|---|---|
| **الجلد والغشاء المخاطي** | **الجهاز العصبي المركزي** |
| الجفاف | إصابة بؤرية تتضمن تصلب متعدد، سكتة دماغية |
| فرفرية في الأطراف السفلية المترافقة مع فقر دم بفرط الغلوبين و/أو التهاب الأوعية المكسر للكريات البيض في الخزعة | عجز معمم يتضمن عته، اضطراب الفهم |
| الأفات المتحسسة للضوء. لا تتميز عن الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة. | إصابة الحبل الشوكي مثل التهاب النخاعي المعترض |
| **الجهاز التنفسي** | **الجهاز العصبي المحيطي** |
| التهاب القصبات التالي لجفاف الشجرة والرغامية القصبية | اعتلال الأعصاب الحسي الحركي المحيطي |
| التهاب الرئة الخلالي اللمفاوي، تليف الرئة الخلالي. المراض الرئوية السادة المزمنة COPD | **الكبد** |
| | ضخامة كبد. تشمع صفراوي بدئي |
| **الجهاز العضلي السفلي** | **الأوعية** |
| التهاب العضلات العديد | ظاهرة رينو |
| ألم مفصلي متعدد، التهاب مفاصل عديد | التهاب الأوعية الصغيرة مع كل ارتشاح لوحيدات النوى حول الأوعية أو تغيرات في الكريات البيض المحطمة في الخزعة |
| **الجهاز البولي** | **الغدد الصم** |
| التهاب النفرونات الخلالي القنوي، حماض قنوي بولي النمط الأول | قصور درق يدل على التهاب الدرق لها شيموتو |
| | اعتلال الغدد الصم المناعي الذاتي الأخرى |

## المعالجة

تتألف معالجة جوغرن إما من القياس لنقص الإفراز الخارجي أو المعالجة الجهازية لقياس الإفراز الخارجي والمرض الالتهابي. ولقد تم عرض خيارات المعالجة في الجدول 84-3. وإن تثقيف المريض مهم وبعض القياسات الخارجية يمكن اعتبارها اتقائية.

### آفاق مستقبلية

يمكن أن يقود زيادة الفهم للفيزيولوجيا الإمراضية لمتلازمة جوغرن إلى المعالجة المعدلة للمرض أفضل من المعايير العرضية

الفصل 85 XV

# التهابات الأوعية

التهابات الأوعية بشكل طيف من الأمراض الالتهابية والنخرية التي تصيب الأوعية الدموية والتي تؤدي إلى نقص تروية في تلك الأنسجة التي تغذيها من خلال إصابة أوعيتها ويمكن لالتهاب الأوعية عملياً أن يصيب أي عضو (على الرغم من أن كل متلازمة خاصة لها مظاهر فريدة)، هناك أمراض نادرة لها مظاهر سريرية مختلفة إلى حد كبير (غالباً ما تقود إلى تأخير في التشخيص) ولأن بعض هذه الاضطرابات قد تكون مهددة للحياة أو الأعضاء لذلك من الضروري للطبيب أن يكون لديه بعض اللفة تجاه تلك الأمراض. وهناك العديد من أنماط التهاب الأوعية وعدد من المظاهر السريرية الشائعة لتلك الأمراض وفي هذا القسم سوف نؤكد على التشابهات بين التهابات الأوعية وبعض المتلازمات المعينة سوف تمر بإيجاز.

## التصنيف

بسبب الاختلافات الواسعة في الموجودات السريرية والإصابات التشريحية والمظاهر المرافقة لذلك سيكون كل من التصنيف والتشخيص لتلك الأمراض صعباً. واقترحت أنظمة متعددة للتصنيف (تشمل تحديد نوع المرض من خلال حجم الأوعية. الآفة الإمراضية، الأضداد الذاتية أو الحالات المرافقة) جدول 85-1 مخطط تمهيدي لالتهاب الأوعية مصنف على أساس حجم الأوعية المصابة ويوجد فقط قائمة جزئية عن متلازمات التهاب الأوعية ويجد تداخلات اعتبارية حول الأصناف خاصة بين أمراض الشريان المتوسط والصغير.

وإن قدرة الطبيب أو الباحث على الانسجام في تحديد التهابات الأوعية أمر ضروري ليقوده إلى البحث الطبي وتقرير بروتوكول المعالجة وحديد تقدم المريض في الشفاء.

## الإمراضية

إن المظاهر السريرية لالتهاب الأوعية تنتج عن انقطاع جريان الدم في الأوعية والذي يؤدي إلى نقص تروية. يسبب أو تضيق يمكن أن ينجم عن التليف وإعادة البناء الذي يتبع غالباً المرحلة الالتهابية من التهاب الأوعية. امتداد وطبيعة الضرر يختلف بسبب قطر الوعاء وثخانته وموضعه.

تشتمل عدد من التهابات الأوعية على أمراض التهابية لا تصيب التراكيب الوعائية ويمكن أن يكون لديها أوجه خطيرة جداً عند بعض المرضى المعينين. ومثال المرضى الذين لديهم حبيبوم Wegener غالباً ما يكون عندهم تحطيم للجيوب الأنفية والرغامى وآفات خلف المقلة وعقد رئوية. وإن الإصابات العصبية في التهابات الأوعية ناتجة عن عدم كفاءة الأوعية أو من التحطيم المباشر للنسيج العصبي بسبب الالتهاب.

وإن أسباب وإمراضية معظم التهابات الأوعية لا تزال غير معروفة ويوجد دليل كبير على الآليات العديدة التي تحطم النسيج في تلك الأمراض. من المحتمل أنه ليس لمتلازمات التهابات الأوعية المختلفة أسباب مختلفة فقط ولكن أيضاً أكثر من عملية حاثة واحدة أو آلية مرضية واحدة تكون المسؤولة عن المرض حتى ضمن نمط واحد من التهاب الأوعية ويوجد دليل على أن كل من الحدثيات الإمراضية التالية مهمة: ترسيب معقدات مناعية واستجابة مناعية خلطية، المناعة الخلوية المتواسطة بالخلايا التائية تفعيل السيتوكينات الذيفانات.

وإن الأخماج تسبب عدد من التهابات الأوعية التي غالباً ما تقترح وتعطي تغيرات جغرافية بالانتشار وتغيرات في تواجد الحبيبوم في بعض الأنماط. وإن الأسباب المقترحة تتضمن البكتيريا والمتفطرات والفيروسات. ويوجد الآن دليل واضح آن فيروس التهاب الكبد C مرافقة أيضاً بشكل كبير مع التهاب المفاصل العديد العقدي ولكن لا تصيب كل الحالات بشكل واضح تنوع واسع من الأدوية قد تورط كعامل مسبب لالتهاب الأوعية والأدوية المأخوذة من أكثر من التصانيف الصيدلانية والملحقات العشبية ارتبطت بالتهاب الأوعية المكسر للخلايا البيض (أيضاً برهان محدد من الدراسات الكبيرة أو الاختبارات الدوائية يفتقر إلى معظم الأدلة) التهاب الأوعية الجهازي يتعلق بمختلف العوامل مثل محاكيات الودي وإساءة استخدام الأدوية الغير قانونية وعامل مكون الدم والعديد من الأدوية المستخدمة والشائعة.

## المظاهر السريرية

يوجد اختلاف واسع في التظاهرات السريرية للأنماط المختلفة لالتهابات الأوعية كما يوجد اختلاف في المرضى الذين لديهم النوع نفسه. وإن جدول 85-2 يظهر الكثير من التظاهرات السريرية والتي تشاهد في مرضى التهابات الأوعية. ومع ذلك ليس هناك نوع واحد من التهابات الأوعية لديه كل هذه التظاهرات وأي تظاهرة موجودة تعتمد غالباً على حجم الوعاء المصاب في نوع معين من التهابات الأوعية مثال التهاب الأوعية الكبيرة يمكن أن تصيب أم دم متوسعة ولكن لا تترافق مع الفرفرية المشاهدة في أمراض الأوعية الصغيرة وبعض أمراض الأوعية الصغيرة وبعض أمراض الأوعية المتوسطة. وزيادة على ذلك بعض أجهزة الأعضاء يمكن أن تصاب بطرائق مختلفة تبعاً لأنماط

**الجدول 85-1. تصنيف التهابات الأوعية**

| |
|---|
| **التهابات الأوعية الكبيرة** |
| داء تاكاياسو Takayasu's Arteritis |
| التهاب الشرايين الكبيرة بالخلايا العرطلة |
| التهاب الأبهر المتشارك مع الأمراض الالتهابية مثل اعتلال الفقار اللاصق أو التهاب الغضروف المتعدد الناكس او تليف ما خلف البريتوان |
| **التهاب الأوعية الصغيرة** |
| التهاب الشرايين العديد العقدي |
| متلازمة Churg - strauss |
| داء Kawassaki |
| **التهاب الأوعية الصغيرة** |
| ورم حبيبي Wegener |
| فرفرية Henoch-schonlein |
| التهاب الأوعية الكاسر للبيض |
| التهاب العروق المجهري العديد |
| التهاب الأوعية بالغلوبولينات القرية |
| التهاب الأوعية الأساسي للجملة العصبية المركزي |
| التهاب الأوعية المرافق لأمراض النسيج الضام |

**الجدول 75-2. تصنيف منظمة الصحة العالية لتخلخل العظام**

| | |
|---|---|
| **الأعراض الدستورية** | **الرئة** |
| حمى | نزف حويصلي |
| فقدان الوزن | عقد |
| تعب | متلازمة نفروزية |
| **الجهاز المعدي المعوي** | إصابة الأوعية الكلوية |
| نقص تروية الأمعاء/ الاحتشاء | ارتفاع الضغط |
| **الجهاز البولي** | **الجهاز العصبي** |
| التهاب كبب وكلية | التهاب العصب الوحيد المضاعف |
| **الجلد** | تشويش في الرؤية |
| فرفرية | سكتة دماغية |
| تزرق شبكي | دوار Lightheadness |
| احتشاء إصبعي | **الشذوذات المخبرية** |
| **العضل الهيكلي** | فقر دم |
| ألم مفصلي | كثرة الحمضات |
| **الوعاء القلبي** | ارتفع مرتكسات الطور الحاد |
| غياب النبض/خفيف شائع في أمراض الأوعية الكبيرة | عدم كفاءة كلوية |
| العرج | ثمالة بولية فعالة |
| أمهات دم | |

التهابات الأوعية المختلفة. والفشل الكلوي على سبيل المثال يمكن أن يشاهد عند إصابة الشرايين الكلوية في التهاب الشريان العديد العقدي كذلك يمكن مشاهدة التهاب الكبب والكلية في ورم واغنز الحبيبومي Wegener's Granulomatosis. وإن مظاهر التهابات الأوعية الخاصة شرحت فيما بعد في هذا الفصل.

وعلى الرغم من أن التهابات الأوعية مرض نادر (ظهور بعض من تلك المظاهر المدونة بالأسفل يجب دائماً النظر إليها كرايات حمراء سريرية وتحقيقات حذرة يجب إجراؤها من أجل التهابات الأوعية). وبعض من هذه التظاهرات ليس لها تفسير كنفث الدم والتهاب الكبب والكلية والفرفرية المجسوسة والتهاب عصب وحيد مضاعف. وإن بعض المرضى المصابين بمرض فجائي مثل فشل كلوي متطور وسريع أو نفث دم رئوي كبير. وكذلك فإن التهاب الأوعية يمكن أن يظهر على شكل مرض جهازي عديد غير مفسر.

وإن معدل الإمراضية والوفاة للالتهابات الأوعية مختلفة وعلى الرغم من أن المعالجات استمرت في دعم سير المرضى في مرضه ولكن التأثيرات السمية للأدوية المضادة للالتهاب والعوامل المثبطة للمناعة كانت أيضاً شديدة وإن بعض أشكال التهابات الأوعية محدد بنفسه ولكن بعضها يتطور بسرعة إذا لم يعالج وبعض أنواع الالتهابات الأوعية يميل للنكس حتى بعد فترة طويلة في خمود المرض.

## أنماط خاصة في التهابات الأوعية

الشرح الكامل لكل التهابات الأوعية بعيد عن هدف هذا الكتاب ولكن سنسعى لاستعراض موجز لمعظم الأنواع الشائعة ومع أن العديد من المظاهر السريرية لالتهابات الأوعية له المظاهر الفريدة الخاصة به حسب نمط ظهور المرض. عندما يكون ممكن ومن المفيد حقاً التعيين بشكل دقيق ليس فقط وجود التهاب أوعية ولمن أيضاً تحديد نوعه. وإن النماذج السريرية للأنماط المختلفة لالتهابات الأوعية الأطباء يتنبئون بالمشاكل السريرية ويطلبون الفحوص المناسبة لمنع أكبر لضرر. وإن العديد من البروتوكولات العلاجية المستعملة تتنوع حسب نوع التهابات الأوعية.

## الالتهاب الشرياني بالخلايا العملاقة وألم العضلات المتعدد الرثوي

الالتهاب الشرياني بالخلايا العرطلة (GCA) يعرف بالتهاب الشريان الصدغي أو التهاب الشريان القحفي وهو أشهر نوع من التهابات الأوعية الجهازية. وإن GCA هو التهاب الأوعية الكبيرة والذي يصيب خاصة فروع الشريان السباتي ويصيب عادة المرضى الكبار فوق عمر 50سنة وهو غالباً عند النساء Female. وإن أشيع العلامات السريرية لـ GCA تتضمن وجع رأس (الذي غالباً ما يكون مستمر وضعيف الاستجابة للمسكنات) توتر الفروة وتشويش في الرؤية والعرج الفكي والوهن والألم المفصلي. والاختلاط الأكثر خطورة هو العمى وحيد الجانب والذي دائماً يكون غير عكوس. وإن أغلب مرضى GCA (90%) لديهم ارتفاع في سرعة التثفل. وإن فقر الدم والحرارة شائعة ويمكن أن تكون مظاهر دائمة عندما يشكو أي مريض كهل من ألم رأس حديث أو تغيرات في الرؤية يجب التفتيش عن احتمال إصابة بـ GCA ومن النادر إصابة فروع الأبهر الأخرى أو الأبهر نفسه في GCA.

ويؤكد تشخيص GCA بخزعة من أحد الشريانين الصدغيين أو كليهما. وإن الموجودات الوصفية هي التهاب وتخرب للطبقة المرنة الداخلية للشريان مع وجود عملاقة. والتغيرات الباثولوجية يمكن أن تكون بقطع متفرقة وقافزة لذلك من الضروري الفحص في مستويات عديدة.

وإن ألم العضلات المتعدد الرثوي (BMR) هو اسم يعطى لعرض معقد يشمل على ألم وقساوة موجودة غالباً في الأكتاف وحول الورك والأطراف الدانية ومن حيث إلى آخر يوجد التهاب زليلي حقيقي.

ويمكن أن يوجد PMR عند نفس الأشخاص الذي يصيبهم GCA ويترافق مع ارتفاع سرعة التثفل وفقر الدم بشكل نموذجي ويوضع التشخيص على أرضية سريرية واستجابة سريعة للمعالجة بالهرمون القشري السكري. وإن تفريق PMR عن التهاب المفاصل الرثوي التشخيص الباكر غالباً ما يكون صعباً.

ومن المحتمل أن يكون PMR وGCA جزء من نفس طيف المرض. وإن كلا المرضين يمكن أن يظهرا على شكل مرض خامد جداً أو بشكل مفاجئ. والعديد من المرضى الذين لديهم GCA سيكون لديهم أعراض PMR عند التشخيص أو عند الإنقاص التدريجي للهرمونات القشرية السكرية وبشكل مشابه. المرضى الذين لديهم أعراض PMR فقط يمكن أن يتطور لديهم التهاب شرياني صريح جميع المرضى المصابين بـ PMR يجب أن يسألو ويفحصو بشكل منتظم لكشف علامات وأعراض لـ GCA.

وإن علاج GCA يتضمن دائماً جرعات كبيرة من الهرمونات القشرية السكرية مع تناقص تدريجي بعد 6-12شهر. وإن PMR تعالج بجرعات اقل بكثير بالهرمونات القشرية السكرية. وإن الاستجابة السريعة للهرمونات القشرية السكرية (عادة خلال يوم أو يومين) هي القاعدة في كلا GCA وPMR. وعلى الرغم من أن التأثيرات السمية للهرمونات القشرية السكرية قد تكون معتبرة ولكن الحصيلة النهائية للمرضى المصابين بـ GCA و PMR ممتازة وأنه من النادر حصول فقدان للرؤية عند مريض يعالج بالهرمونات القشرية السكرية ولكن النكس يمكن أن يحصل خلال الإنقاص التدريجي للهرمونات القشرية أو بعد أشهر أو سنوات من إيقاف المعالجة.

## الالتهاب الشرياني لـ Takayasu

إن التهاب Takayasu هو التهاب أوعية وإصابته سائدة عند الشابات ولكن يمكن أن يشاهد عند الرجال والنساء الذين أعمارهم فوق الخمسين وهو أيضاً يعرف (بمرض اللانبض) الالتهاب الشرياني لـ Takayasu يؤدي إلى تضيق في الأبهر وفروعه الرئيسية مثل المخي والعضدي والرئيسي والكلوي والمساريقي والفخذي والشرايين الإكليلة. وإن تضيق الأبهر الداني وفروعه هي الأكثر شيوعاً. وإن الأعراض المتكررة هي عرج الطرف والدوار وموجودات أساسية مثل الدعث والحمى والألم المفصلي. وإن المرضى يمكن أن يكونوا أيضاً لا أعراضيين حتى بوجود تضيق محكم وشديد. وإن التأخر في التشخيص (أحياناً لعدة سنوات) شائع السير السريري مختلف حقاً مع تناوب في فعالية وعدم فعالية المرض خلال مدة طويلة عند المريض الواحد.

يوضع التشخيص عادة من خلال التصوير الوعائي التقليدي. المعالجة هي بالهرمونات القشرية السكرية المديدة بعض المرضى يظهرون إفادة في استخدام العوامل المثبطة للمناعة الميتوتركسات والسيكلوفوسافيت وعلى الرغم من أن الأوعية الجانبية غالباً ما تتطور حول مواقع التضيق فإن الجراحة الوعائية والرأي الوعائي يمكن أن يكون لهما دور مهم في تصحيح الجريان الدموي المناسب إلى الأعضاء الحيوية.

## التهاب الشريان العديد العقدي

التهاب الشريان العديد العقدي (PAN) هو التهاب أوعية التهابي للأوعية المتوسطة وبشكل آفات نافرة مقطعي وغالباً في نقطة التفرع الشرياني وينتج عن ذلك تضيق او أمهات دم او خثرات أو احتشاءات او نزوف وعملياً يمكن أن يصاب أي عضو ولكن اكثر الأعضاء إصابة هي الكلية والجهاز المعدي المعوي والجهاز العصبي المحيطي وارتفاع مرتكسات الطور الحاد شائعة. وهنالك ترافق مثبت بشكل جيد بين التهاب الكبد الفيروسي B وC وبين PAN على الرغم من أن ليس كل المرضى مصابين بتلك الفيروسات. وإن التشخيص يؤكد من خلال الخزعة والتصوير الوعائي لأن المرض يمكن أن يكون غالباً غير ملاحظ أو يظهر فقط بعد حدوث احتشاء ضخم. وفحص الخزعة الجراحية يمكن أن يقود إلى التشخيص.

علاج الـ PAN يعتمد على الهرمونات القشرية السكرية مع استخدام أكثر للعوامل المثبطة للمناعة في الحالات الشديدة تطبيق مضادات فيروسية على المرضى الذين لديهم دراسات مصلية إيجابية لالتهاب الكبد B و C وقد لاقت قبولاً والنتائج الأخيرة لهذا التطبيق كانت مشجعة.

## متلازمة Churg Strauss

متلازمة Churg Strauss (CCS) تعرف بالورم الحبيبي اليرجي والتهاب الأوعية هي التهاب الأوعية الأخرى. ويظهر المرض كلاسيكيا في الأشخاص ذوي العمر المتوسط ولديهم ربو مزمن والذي تطور إلى ارتشاحات رئوية والتهابات وعائية وكثرة حمضات التهاب الأوعية عادة ما يصيب الجلد والأعصاب المحيطية والجهاز المعدي المعوي ولكن الأجهزة الأخرى يمكن أن تصاب. والخزعة غالباً ما تظهر حبيبومات مجهرية وترسبات بالحمضات والارتشاحات الرئوية يمكن أن تكون مرفعة وتستجيب بشدة إلى الهرمونات القشرية السكرية سجلت بعض الحالات الحديثة في CSS حصلت بعد بدء المعالجة بمثبطات الإنترلوكين لمعالجة الربو. ويوضع التشخيص على أرضية سريرية في حال وجود معظم المظاهر ولكن غالباً ما تكون الخزعة ضرورية. وإن كثرة الحمضات تشاهد غالباً في جميع المرضى المشخصين ولكن الشفاء يحدث سريعاً بعد إعطاء الهرمونات بـ CSS وعادة نمط P-ANCA/ Anti NPO (انظر فيما بعد)

وإن العلاج يعتمد على الهرمونات القشرية السكرية ولكن العوامل المثبطة للمناعة الأخرى في بعض الأحيان تستخدم لمحاولة إنقاص تدريجي ناجح للهرمونات القشرية السكرية. وإن تطور المرض جيد بشكل معتدل ولكن النكس شائع.

## ورم واغنر الحبيبي We Gener's Granulomatosis

ورم Wegener الحبيبي هو التهاب أوعية وعائي مع العديد من المظاهر الخارج وعائية، وإن أي منطقة تشريحية يمكن أن تصاب وأكثر ثلاث أماكن شيوعاً للإصابة هي الجيوب والطرق الهوائي العلوي والرئة والكلية، المرض يمكن أن يشخص بعد أشهر وحتى سنوات من الأعراض الدقيقة وربما يمكن أن يكون W.G مع النزف الحويصلي الفجائي و/أو التهاب كبب وكلية المتطور والسريع وكلاهما يعتبر مسؤولاً عن أكثر نسبة وفيات في هذا المرض. تخريب الأنف والوجه

يمكن أن يؤدي إلى تشوهات في الوجه. والأورام الالتهابية الكاذبة يمكن أن تتشكل في أي منطقة ولكنها شائعة في الرئة والمسافة خلف المقلة. وإن إصابة الجلد والأعصاب المحيطية شائعة الحدوث.

وإن التشخيص يعتمد على الخزعة النسيجية. اختبارات ANCA (انظر لاحقاً) إيجابية في 90٪ من الذين عندهم إصابة في الكلية و70٪ من المرضى الذين ليس عندهم إصابة في الكلية. وإن معظم الإيجابية هي من نمط ANCA/Anti - PR3 – C ولكن إيجابية P-ANCA/MPO يمكن أن تشاهد أيضاً.

وإن نسبة وفيات مرض واغنز الحبيبي الغير معالج تصل إلى 100٪ العلاج بالهرمونات القشرية السكرية مفيدة في العمليات الالتهابية الحادة المستقرة ولكن في الغالب غير كافية. ولذلك المريض يعالج بالهرمونات القشرية السكرية والعوامل المثبطة للمناعة وخاصة سيكلوفوسفاميد أو ميثوتركسات وإن النكس شائع حتى بعد سنوات عديدة من هدوء المرض.

## فرفرية هينوخ شونلاين HSP

فرفرية هينوخ شونلاين (HSP) هي التهاب الأوعية الوعائي ويصيب عموماً الأطفال والشباب الصغار وأيضاً ممكن أن يحدث في أي عمر. وإن الثلاثي السريري الكلاسيكي هو فرفرية مجسوسة، والتهاب مفاصل وألم بطني يحدث عند 80٪ من المرضى. وإن الحمى والتهاب الكبب والكلية هي مظاهر شائعة. الغلوبولينات المناعية والمتممة المترسبة يمكن رؤيتها في النسيج المتأذي ومستوى Iga المصلي غالباً ما يكون مرتفعاً. وإن ترسبات Iga في الآفات الكبية صفة مميزة. والتشخيص غالباً ما يوضع من خلال الفحوص السريرية والمخبرية. إن يمكن HSP أن يؤدي أحياناً إلى انثقاب الأمعاء أو مرض كلوي محدد. وإن غالبية المرضى ليست لديهم مضاعفات مستقبلية وكذلك فإن معظم الحالات تخف خلال أسابيع من ظهور الأعراض وتخمد لاحقاً خلال أشهر عموماً. وعادة علاج HSP هو علاج داعم السكرية تستخدم أحياناً في المرضى الأعراضيين بشدة وإن علاج المرضى المصابين بمرض كلوي مضاد استطباب ولكن يمكن أن يأخذوا هرمونات قشرية سكرية وعوامل مثبطة للمناعة.

## التهاب الأوعية المكسر للكريات البيض

التهاب الأوعية المكسر للكريات البيض (LCV) هو علامة لمرض اكثر من أن يكون التهاب أوعية نوعي LCV تشير إلى التهاب وتنخر ليفي لجدار الوعاء وترسب لبقايا خلوية في النسيج المحيط حول الجلد. وإن العلامة السريرية لـ LVC يمكن أن تكون العلامة الوحيدة الواضحة لالتهاب الأوعية الجهازي. ولذلك جميع المرضى الذين لديهم LCV يجب أن يقيموا بشكل واسع لكشف انتشار أكثر للمرض بما فيها الأمراض الخمجية المختلفة. وعندما يكون موجوداً لوحده فهذا يدل على غالباً على انه مظهر لتفاعل دوائي. ومعظم أنواع الأدوية المسببة لـ LCVكذلك قد حددت على الرغم من أن الدليل المناسب السببي غالباً ما يكون مفتقداً. وإنه من الحكمة أن نقطع أي معالجة غير ضروري. وخاصة التي بدئت حديثاً. في المرضى الذين شخص لهم حديثاً LCV.

وإن خطة معالجة LCV هي مباشرة بشكل أساسي لالتهاب الأوعية أو للأمراض التي يفترض أنها محرضة دوائياً. قطع الدواء يمكن أن يكون كافياً أو يمكن أن تعطى معالجة قصيرة بالهرمونات القشرية السكرية

## التشخيص

التهاب الأوعية يشخص من خلال جميع الموجودات السريرية والمخبرية والصورة الشعاعية أو المعلومات التشريحية المرضية. ويبقى المقياس الذهبي التشخيص التهاب الأوعية الخزعة النسيجية. وعموماً أماكن الخزعات هي الجلد والأعصاب المحيطية والرئة والجيوب والكلية والشريان الصدغي. الالتهاب والتنخر الذي يصيب الأوعية الملتهبة غالباً ما يكون آفات متنقلة لذلك يجب لإجراء مقاطع عديدة في مستويات نسيجية مختلفة وخاصة الأوعية من مادة الخزعة. وإنه من المهم أن نفهم أن تشخيص التهابا لأوعية يمكن أن يأتي من شذوذات النسيج الذي لم يصاب بالتهاب الأوعية بالموقع. ومثال الخزعة من العقد الرئوية من المرضى المصابين بحبيبوم واغنز يمكن مشاهدة خلايا نسيجية سياجية وخلايا عملاقة ولكن لا يوجد التهاب في الأوعية أو تدمير لها أيضاً مثل هذه الخزعة سوف تظل تشخيصاً لورم واغنز الحبيبومي.

وإن تصوير الأوعية يمكن أن يكون مفيداً في تشخيص التهابات الأوعية أو في تقدير انتشار المرض. وإن التهاب الأوعية يمكن أن يسبب تضيق أو يستدق الوعاء أو تتشكل أمهات دم مجهرية وشذوذات أخرى تؤثر على الجريان ولكن هذه المتلازمات تؤثر فقط على الشرايين الكبيرة والمتوسطة وسوف تظهر شذوذات أخرى تؤثر على الجريان ولكن هذه المتلازمات تؤثر فقط على الشرايين الكبيرة والمتوسطة وسوف تظهر شذوذات في تصوير الأوعية التقليدي. وإن تصوير الشرايين بالرنين المغناطيسي تطور بشكل متزايد كأداة مفيدة في دراسة أمراض الأوعية من خلال إنتاج صور جيدة بشكل سريع. ولكن كل من القثطرة وتصوير الشرايين بالرنين المغناطيسي يمكن أن يفقد تشخيص التهاب الأوعية بسبب التشنج الوعائي أو التصلب الوعائي. أو التصلب العصيدي أو أمراض البطانة غير الالتهابية أو الانضمام أو الخثرة وهذه الأسباب كلها يمكن أن تسبب شذوذات في التصوير الوعائي. وإن تقنية التصوير الوعائي الحالي لا تستطيع تحري التهاب الأوعية الصغيرة.

الدراسات المخبرية الدقيقة مفيدة في تشخيص التهاب الأوعية وفي تحليل البول يمكن مشاهدة كريات حمر مطروحة (دليل قوي علة التهاب كبيبات الكلية)، وهو مظهر شائع لالتهاب الأوعية ANCA، والتي تناقش بشكل مفصل فيما بعد يمكن أن تكون مفيدة جداً في جداً في تقييم الأنماط الرئيسية لالتهاب الأوعية. وإن الشذوذات المخبرية الأخرى مثل كثرة الحمضات وارتفاع مرتكسات الطور الحاد يمكن أن تقترح وتكون موافقة لالتهابات الأوعية ولكن لا تكون مشخصة وحدها أبداً.

التنوع في العمليات الباثولوجية يمكن أن تكون مشابهة للمظاهر السريرية لالتهابات الأوعية وتقود إلى فقد التشخيص جدول 85-3 يضع بعض من هذه العمليات ويضع أمثلة خاصة وإن التهاب الأوعية تشخيص نادر وعلاجه غالباً ما يسبب تأثيرات سمية ممدة. وإنه من الضروري على الطبيب أن يتوصل إلى تقييم دقيق ليستبعد التشاخيص الأخرى.

الجدول 85-3. مقلدات التهاب الأوعية

| الجدول 85-3. مقلدات التهاب الأوعية |
|---|
| **الأخماج** |
| خمج الدم بالمكورات السحائية |
| انتان |
| الإفرنجي |
| **التنشؤات** |
| غرن Kaposi |
| اللمفوما |
| **الصمات** |
| صمة قلبية |
| صمة كولسترلية |
| خثار |
| في شريان مخي |
| الوريد الكلوي |
| **تضيق الأوعية** |
| الأدوية (مثل Cocaine مقبضات الأوعية) |
| الدم (مثل النزف تحت العنكبوت) |
| **تليفات** |
| التشعيع |
| التهاب الأوعية السابق المتندب أو المتراجع |
| **التصلب العصيدي** |
| الداء السياتي والسكتة الدماغية |
| امراض الأوعية المحيطية |
| **الاضطرابات الخلقية/الاختلافات التشريحية** |
| ثدن ليفي عضلي (مثال الشريان الكلوي) |
| متلازمة Ehlers – danlos |
| أمهات الدم |
| **اضطرابات مختلفة** |
| الداء النشواني |
| الفرناوية |
| تكلس |

## الأضداد الذاتية والتهاب الأوعية

اكتشاف العلاقة بين ANCA وطيف التهابات الأوعية التي تشتمل على ورم واغنز الحبيبومي، التهاب الأوعية العديد المجهري، متلازمة Churg- Strauss Sydrome (التهاب الأوعية الحبيبومي الألليرجي) أحرزت تقدم هام في تشخيص هذه الأمراض. وإن ANCA يمكن أن يكتشف من خلال كل من التألق المناعي بالفلورسين والمقايسة المناعية الممتصة المرتبطة بالنظيم. وإن أضداد البروتيناز PR3 تنتج نموذج من التألق المناعي بالفلورسين السيتوبلاسمي (P-ANCA) وأضداد ميلوبيروكسيداز Myeloperoxidase (MPO) تنتج نموذج من التألق المناعي بالفلورسين حول النوى (P-ANCA). ويعطي اجتماع إيجابية ANCA بطريقة التألق المناعي وبطريقة المقايسة المناعية الممتصة المرتبطة بالأنظيم إيجابية كبيرة وفي بعض الحالات السريرية قد تسمح بوضع تشخيص لالتهاب الأوعية. وإن إيجابية الـ ANCA والتهاب الأوعية الصريح تسجل بقوة استجابة التعرض لمعالجة معينة متضمنة الهيدرالازين والبروبيل تيويوراسيل. وعلى الرغم من أنه هنالك بعض التقارير التي تربط ANCA مع الآلية الإمراضية لالتهاب أوعية معين فيحتاج إلى بحث اكثر للتأسيس القواعد بثبات لهذه الأضداد في الآلية الإمراضية لهذه الأمراض.

## العلاج

علاج التهاب الأوعية الخاص كان قد شرح مبكراً (ولكن شرح بعض التطبيقات العامة على معظم أنواع التهابات الأوعية) هذه الأمراض خطيرة وغالباً مهددة للحياة وتحتاج دائماً إلى خطة علاجية طبية وعلى الرغم من أن الهرمونات القشرية السكرية والعوامل الكابتة للمناعة أساسية في علاج التهابات الأوعية فإن دراسات كبيرة وقليلة محكمة كانت قد أجريت على هذه الاضطرابات والعديد من العلاجات استخدمت اعتماداً على رأي الخبراء. ويبقى سيكلوفوسفاميد (على الرغم من تأثيراته السمية الحادة أو المزمنة الخطيرة) العامل الأكثر استخداماً في الأمراض الخطيرة المهددة للحياة. وفي بعض الحالات التي تسببها الأدوية، قطع الدواء وحده يمكن أن يؤدي إلى خمود تام لالتهاب الأوعية الفعال.

وفي السنوات الحديثة، فإن المعلومات من التجارب السريرية والدراسات الجماعية قد زودت الدعم من استخدام معالجة الـ - step down لالتهاب الأوعية الشديد. وإن هذه المقاربة تورط علاج بالستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد لأكثر من أشهر، متبوعة بجرعة الصيانة من الأزاثيوبرين أو الميتوتركسات. وتقلل هذه الحمية من الجرعة التراكمية والسمية للسكلوفوساميد تسمح للمرضى ذوي الحياة أو الأعضاء المهددة بالمرض أن يتعالجوا بقوة في المعالجة التمهيدية. وتبقى الأسئلة متعلقة بدقة مع المرضى لاستخدام هذه المقاربة بكم ومتى تستمر المعالجة المثبطة للمناعة. ولقد تم عنونة هذه النتائج بالتجارب السريرية المستمرة.

وبعض القياسات يمكن أن تؤخذ لقياس التأثيرات السمية لعلاج التهابات الأوعية والمرضى الذين سوف يعالجون بكورسات كبيرة من الهرمونات القشرية السكرية، يجب أن يقيموا لكشف ترقق العظام (خطة وقائية مبدئية مبكرة في العلاج). وإن القدرة الماسخة للميتوتركسات وسيكلوفوسفاميد والأدوية المثبطة للمناعة الأخرى يجب أن تؤخذ بالاعتبار عند علاج امرأة في سن الإنجاب. وإن الخمج خلال العلاج بمثبطات المناعة هو السبب الأساسي في الإمراضية والوفاة. وبشكل روتيني ومناسب يمكن أن نعتبر أن هناك خمج عند ظهور موجودات سريرية جديدة. والآن معيار العناية هو الوصف الوقائي وعادة يوصف تري ميتوبريم وسلفاميتوكسازول من اجل ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الكاريني عند المرضى الذين يأخذون هرمونات قشرية سكرية وعوامل مثبطة للمناعة. وإن العوامل المضادة للفيروسات والمخففة للمناعة الجديدة تطورت وسوف تدرس بدقة لمعالجة التهاب الأوعية الجهازي.

وأحد الأخطاء الشائعة في العلاج، الميل نحو زيادة المعالجة. وإن زيادة المعالجة يمكن أن تكلف جرعات عالية غير ضرورية من الهرمونات القشرية السكرية وتقدم كورسات زائدة من الأدوية والتأثيرات الجانبية المتراكمة للهرمونات القشرية السكرية يجب أن يوازي مع خطورة تكرار المرض غير العكوس عند المرضى الموضوعين

تحت رقابة طبية منتظمة. وإن علاج التهاب الأوعية يجب أن يتم عن طريق أطباء ذوي خبرة بكلا الطريق السريري لهذه الأمراض النادرة واستخدام المعالجات المثبطة للمناعة.

## آفـــــاق مســــــتقبلية

- البحث في إمكانية محرضات الإصابة بالتهاب الأوعية يمكن أن يمنح معرفة مهمة في الوبائيات والآلية الإمراضية لهذه الأمراض الغير طبيعية.
- إن الدراسات علة قواعد بيانات المريض الكبيرة واستخدام العلامات المورثية والأضداد الذاتية يمكن أن يسمح للقدرة المحسنة بالتنبؤ بالنتائج السريرية في المرضى ويحسن هذا من المعالجة
- التحسن الواضح بتصاميم التجربة السريرية والاتصال سوف يسمح باختبار أفضل للمعالجات الجديدة والأقل سمية، متضمنة العوامل البيولوجية المختلفة.

# الفصل 86 XV

# اعتلال المفاصل بالبلورات

## النقرس Gout

النقرس اضطراب استقلابي أول ما وصف من قبل هيبوقراط قبل 2500 سنة تقريباً. وتتضمن تظاهراته السريرية التهاب مفصل حاد، التهاب مفصل مزمن، توضعات حمض البول داخل وحول المفاصل والجلد (التوفات)، حصيات كلوية، وعند معظم المرضى فرط حمض البول أيضاً. وإن حمض البول هو الناتج الاستقلابي عن تدرك البورينات وقد يكون تراكم حمض البول ناتجاً عن خلل أولي في استقلاب البورين. حمض البول وهذا يقود إلى إنتاج مفرط لحمض البول و قد يكون ناتجاً عن خلل أولي بالتصفية الكلوية. ومن جهة أخرى، قد تقود الشذوذات الثانوية أو المكتسبة في إنتاج أو إفراز حمض البول إلى تراكم هذا الحمض ونشوء التظاهرات السريرية للنقرس.

### الوبائيات

النقرس أساساً مرض الرجال، وبشكل أقل نساء ما بعد الضهي، ويرتبط انتشار النقرس مباشرة بدرجة فرط حمض البول في الدم. وتزداد مستويات حمض البول، والتي تكون منخفضة في الطفولة، عند البلوغ، والارتفاع تقريباً أعلى بضعفين في الذكور منه في الإناث وتزداد مستويات حمض البول بالرجال والنساء مع تقدم العمر. مع زيادة أسرع بالنساء بعد سن الضهي. لكن اختلافاً غير هيّن يظل عند الرجال والنساء عموماً. يحدث النقرس في 2٪-3٪ مع تعداد الذكور البالغين وإن الانتشار معتمد على العمر فتبلغ النسبة 0.24٪ في الأصغر من سن 44 سنة، 3.4٪ في المجموعات ذات الأعمار بين 45-64 سنة، وتترفق إلى 5٪ في الأعمار الأكبر من 65 سنة في الأشخاص ذوي المستويات الطبيعية لحمض البول. تكون الخطورة أقل من 1٪، وترتفع إلى 20٪ حتى 30٪ لذوي المستويات الأعلى 2-3 Mg/Dl من الطبيعي من حمض البول ويظهر أنه عند مستوى معطى من حمض البول، فإن خطورة النساء للإصابة بالنقرس مماثلة لخطورة الرجال. لكن، وبسبب المستويات الأخفض من حمض البول عند النساء، فإن انتشار النقرس أقل بكثير عندهن منه عند الرجال وهو نادراً ما يلاحظ قبل الضهي إن معدل الانتشار المفصلة حسب العمر عند النساء أقل من 0.1٪ عندما تحدث بنساء أصغر عمر 44 سنة وتبلغ 1.4٪ في النساء ذات الأعمار بين 45-64 سنة، و1.9٪ بالنساء الأكثر عمراً من 65 سنة.

### استقلاب حمض البول

إن حمض البول ناتج عن تدرك البورين الأدنين Adenine والقوانين Guanine، تسمح قابلية الانحلال الضئيلة لحمض البول والتي تكون عند phطبيعي غالباً بشكل بولات آحادية الصوديوم مجتمعة مع إفراز حمض البول الذي يجاري إنتاجه بشكل طبيعي، لتراكم بلورات البولات آحادية الصوديوم في الأشخاص القابلين لذلك وتبلغ مخازن كامل الجسم من حمض البول تقريباً 1800 مغ، والكمية الجائلة عالية فتبلغ حوالي ثلث يومياً يأتي ثلثا الوارد اليومي من تصنيع البورين بحد ذاته ويأتي الثلث من المصادر الغذائية وإن الإفراز في ثلثيه كلوي، ويتم الطرحأيضاً عبر السبيل الهضمي لإلغاء أي عدم توازن في الجسم.

وإن مسارات التصنيع الحيوي للبورين لها ثلاثة مظاهر آساسية (1) التصنيع من جديد المشتق من (PRPP) Phosphc Phatase Ribosyl Pyrophos و Glutamine. (2) التحول البني لورين (مثلاً . Guanylic acid Inosinic acid . Adenylic acid) (3) مسارات إعادة الاستخدام حيث يعاد التقاط منتجات التدرك الوسيطة كالأدنين والغوانين وhypoxnthine بالتفاعل مع PRPP بدلاً من التعرض لتدرك آخر للوصول إلى Xanthine ومن ثم حمض البول وإن إعادة الالتقاط تحفز بواسطة الأنظيم (Hgprtase) Guanine Hypoxanthine Phosphoribosy Transferase إن شذوذات هذا الأنظيم تعود لفرط تراكم PRPP ويدفع بتصنيع البورين فتؤدي لمستويات مرتفعة من حمض البول بالمصل ويؤدي العيب أحادي الزيجوت الشديد في Hgprtase لداء متلازمة ليش نيهان ذاتي الجذع قد تقود بعض أدواء خزن الغليكوجين وشذوذات بالاستقلاب بمسرب البنتوز إلى فرط إنتاج حمض البول.

وعموماً فإن 10٪ . 20٪ من مرضى النقرس الأولي لديهم إنتاج زائد لحمض البول منه أقل من 2٪ حيث فرط الإنتاج يعود إلى خلل إنزيمي معروف وقد تقود الأدواء ذات التحول الخلوي الزائد مثل ابيضاضات الدم واللمفومات، اضطرابات تكون الدم (فقر الدم المنجلي، التالاسيميا) والصداف واسع الانتشار لفرط إنتاج لحمض البول وبالتالي نقرساً ثانوياً (الجدول 86-1)، وسريرياً فإن المحرض الأهم على إنتاج حمض البول هو الكحول، والذي يستطيع زيادة التصنيع المتجدد بشكل مدهش.

وفي الكلية يرشح حمض البول في الكبب ويعاد امتصاصه في الأنبوب القريب بشكل كامل، وبعدها يفرز بشكل فعال وامتصاصه في النبيب البعيد والنبيب الجامع. إن الإنتاج الطبيعي لحمض البول موجود بأكثر من ثلثي الأشخاص المصابين بالنقرس الأول وحتى 90٪ في بعض المجموعات. لكن لديهم عيباً أولياً ونوعياً في تصفية حمض البول، أي أننا نحتاج مستوى أعلى من حمض البول بالمصل حتى يفرز المقدار نفسه من حمض البول. قد ينشأ النقرس الثانوي من أي اضطراب يؤدي لتناقص الوظيفة الكلوية من تناقص الجريان الكلوي والاحمضاض، والذي يقوم إعادة امتصاص البولات أو من أدوية تنافس

الجدول 86–1. أسباب فرط حمض البول بالدم

| طرح متناقص للبولات | انتاج زائد للبولات |
|---|---|
| تناقص الوظيفة الكلوية | الاعتلالات التقوية التكاثرية |
| التجفاف | تكون الحمر غير الفعال (الخلية المنجلية) |
| الاحمضاض | تكون الحمر غير الفعال (الخلية المنجلية التلاسيميا) |
| الساليسيلات بجرعة منخفضة | الصداف واسع الانتشار |
| المدرات | الأدوية السامة للخلايا |
| Pyrazinamide | اعتلالات خزن مولد السكر |
| Leredopa | عوز Clipd |
| Etambutpl | عوز Hgprtase |
| Micotinic Acid | الفعالية الزائدة لصنع PRPP |
| قصور الدرق | |

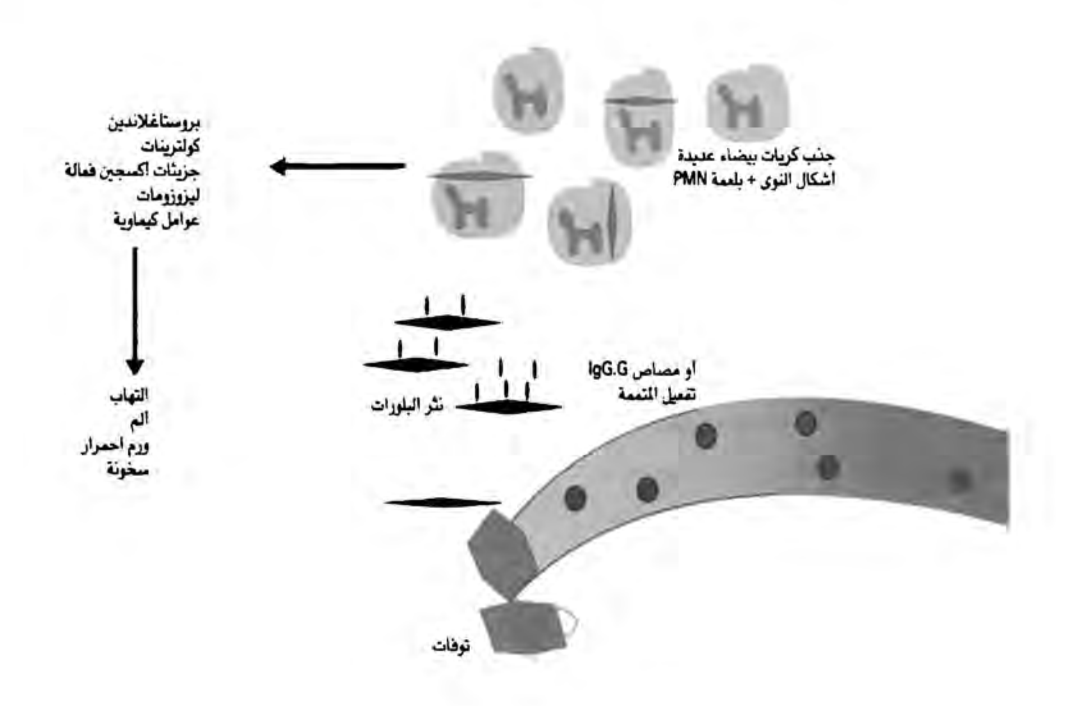
نقل الحموض العضوية تقود كل من المدرات (متضمنة التيازيدات وfurosemide) وAspirine (والذي يثبط إفراز البولات بشكل انتقالي عند جرعاته المنخفضة)، التجفاف، والاحمضاض لتناقص في تصفية البولات لقد ترافق اعتلال الكلية بالرصاص طويلاً مع النقرس (النقرس رصاص المنشأ)، فهو كذيفان نبيبي، له تأثيرات غير ملائمة على تصفية البولات.

## إمراض التهاب المفصل الحاد

عندما لا يتوازن إنتاج حمض البول مع إفرازه، يترام حمض البول بمواضع مختلفة كترسبات مجهرية وترسبات مرئية عيانياً تدعى بالتوفات. وإن بلورات البولات المتوضعة داخل وحول المفصل هامة بأمراض الهجمات الحادة للنقص واعتقد أن هجمات النقرص سببها إما من رض موضعي يؤدي لانتشار البلورات من ترسبات محلية أو انتشار البلورات من جديد (الشكل 86–1) وقد يفسر رض المفصل السنعي السلامي الأول الناتج عن المشي إصابته المسيطرة كما قد يؤهب ازدياد تصنيع حمض البول وازدياد مستوياته المصلية للهجمات، فمثلاً يقود كل من التجفاف، الاحمضاض، تناول الكحول الموت الخلوي الواسع بسبب المعالجة الكيميائية لارتفاعات مؤقتة بمستويات حمض البول بالدم ويقود التخفيض السريع لمستويات حمض البول كما Allcopurinol لانحلال جزئي وتحلل التوفات آحياناً وانتشار البلورات فقد تنشط بلورات حمض البول المتشكلة حديثاً أو المذابة في السائل الزليلي والخلال المتممة، وتقود لجذب كيميائية للكرية عديدة أشكال النوى (PMN) وبالتالي بلعمة البلورات، إن تنشيط (PMN) يقود لتحرر وسائط التهابية، بما فيها البروستاغلاندينات واللوكترينات والجذور الأكسجينية النشطة بالإضافة إلى تكدس الـ Leukstrienes PMN للجذب الكيميائية (LTB4) و Chemokines، مثل Interleukin-8، ويسهله ازدياد النفوذية الوعائية الناتج عن أفعال هذه الوسائط.

## التظاهرات السريرية

يتصف التهاب المفصل النقرسي الحاد ببدء متصاعد سريع، فبشكل نموذجي، يذهب المريض خالياً من الأعراض ويستيقظ بألم شديد، احمرار وانتفاخ في المفصل متأثر وإن المفصل المشطي السلامي الأول هو أشيع مكان للإصابة وهذه الإصابة تدعى نقرس إبهام القدم Podagra وإن الألم والالتهاب يمتد للجلد الذي غالباً يكون




الشكل 86–1: امراضية النقرس الحاد: يقود نثر البلورات إلى تفعيل الكريات البيض وتحرر الوسائط الالتهابية

محمر ودافئاً، وكما وصف Sydenham في القرن التاسع عشر، فهنالك عجز عن تحمل وزن ملابس النوم، ولا يستطيع المريض عادة وضع جراب أو تغطية للقدم. وإن أي مفصل قد يصاب بالنقرس الحاد، لكن القدم، الكاحل والركبة متبوعين بالمفاصل الصغيرة لليدين، المعصمين والمرفقين تأتي كلها وراء إبهام القدم بالتواتر، أما إصابة الوركين والكتفين والمفاصل الناتئة فهي غير شائعة وإن هيمنة الإصابة على مفاصل الطرف السفلي قد يكون سببها عوامل مائية سكونية، فخلال النهار، تكون القدمان بوضعية التدلي، فيحدث رشحاً للبلازما إلى الأحياز الخلالية، أما عند الليل، فيعاد امتصاص الماء بشكل أسرع من حمض البول، وهذا يقود لتراكيز أعلى من حمض البول في السائل الخلالي ولتجمع البلورات وقد تساهم الحرارة الأخفض بالمفاصل أيضاً بتجمع البلورات.

عند الفحص، يكون المفصل المتأثر دافئاً وحاراً، وتقام أي حركة له وأما الجلد المغطى فيكون أحمر إلى بنفسجي وممضاً بشكل غير معتاد، ويمتد الالتهاب بشكل شائع خلف حدود المفصل أو أكثر بشكل متزامن، قد تحدث حدثيات مماثلة في الأجربة، خصوصاً في الزج وقد تسبب إرباك مع التهاب الأجربة الإنتاني. وفي بضع الأوقات، قد تكون الحديثة أكثر حدوثاً وأكثر انتشار، فتقود لالتهاب مفاصل عديد مزمن، والذي قد يقلد سريرياً التهاب المفاصل الريثاني أو رثيات التهابية أخرى.

وعندما يكون هناك تراكم واضح لحمض البول في الجسم فقد تتواجد توفات مرئية وهذا أشيع ما ترى جوار المفصل وقرب السطوح المفصلية في الأجربة، على السطوح الباسطة للأوتار وبشكل أقل شيوعاً على البنى الغضروفية كصيواني الأذنين. وفي حالات شديدة قد يتوضع حمض البول في الأنسجة الرخوة، بما فيها الخلال الكلوي حيث نحصل على تراكيز أعلى من حمض البول وإن الأشخاص ذوي الإنتاج والإفراز المفرطين لحمض البول على خطورة من تطور حصيات كلوية، فعموماً، الذي يحوي بولة أكثر من 700 مغ/يوم من حمض البول هو في خطورة والحصيات قد تكون من حمض البول أو قد يشكل حمض البول عشاً للكالسيوم والحصيات الأخرى.

## التشخيص

إن البدء الحاد لالتهاب مفصل وحيد التهابي في الطرف السفلي خصوصاً في الرجال بمنتصف العمر والأكبر من ذلك وخصوصاً عندما يصاب المفصل المشطي السلامي الأول يحتمل أن يكون نقرساً، والتشخيص التفريقي هنا يتضمن التهاب مفصل انتاني، نقرس كاذب (داء توضعات بيروفوسفات الكالسيوم) التهاب مفصل ارتكاسي، متلازمة Reiter تظاهر وحيد المفصل لالتهاب المفصل الريثاني أو رثيات التهابية أخرى داء Lymc التهاب المفصل الفيروسي والساركوئيد، من الواضح التهاب المفصل الخمجي هو الأهم وعادة هو الأصعب بالتفريق عند التظاهر (الحمى خفيفة الدرجة شائعة بالنقرس الحاد وأحياناً قد تصل حرارة المريض إلى 39° (102.2F)، وإن مريض التهاب المفصل الانتاني لديه عادة بدء أكثر مخاتلة من مريض النقرس وهو محتمل جهازياً بشكل أكبر ولديه عرواءات وتعرقات مرافق للحمى ولديه كثرة بيض مجيطية لـ PMNS الدم المحيطي.

وإن السائل المفصلي في النقرس التهابي وفيه أكثر من 10000 من خلايا الدم البيضاء (وأحياناً >50000) وأكثر من 90٪ منها من PMNS وإن فحص السائل الزليلي بواسطة المجهر الضوئي المستقطب هو مفتاح للتشخيص وإن البلورات داخل الخلوية ذات الشكل الإبري، وسلبية الكسر المضاعف للضوء هي إمراضية وأيضاً أساسية لتمييز تشخيص التهاب المفصل النقرسي الحاد فعندما ترى تحت الضوء المستقطب مع معاوض أحمر تكون بلورات البولات صفراء عندما توازي محور المعاوض وزرقاء عندما تعامد هذا المحورت وقد تتراوح البلورات بالطول من 1-2 مكيرومتر وحتى 15-20 مكيرومتر وقد تظهر أحياناً كرمح اختراق العدلة، إن البلورات خارج الخلايا عندما تكون نموذجية في الشكل والحجم، مساعدة ولكنها ليست مشخصة لالتهاب المفصل النقرسي الحاد وقد تشاهد بلورات البولات أيضاً المادة الجنينية البيضاء، أو كمعجون الأسنان والمجتباه من الترسبات بالتوفة وأحياناً من مفصل قد تحطمت داخله التوفة.

وفي 5٪-10٪ من حالات التهاب المفصل النقرسي لا ترى البلورات في المفصل المتأثر، وأحياناً قد تتواجد البلورات لا أعراضي وفي حالات أخرى، خصوصاً في مفاصل صغيرة مثل المشط السلامي، قد يكون من الصعب رشف السائل الزليلي وفي مريض معروف بالنقرس، يكون التشخيص الإفتراضي للنقرس مقبولاً إلا إذا دلت المظاهر السريرية على اعتلال مفصل انتاني ويعتبر حمض البول في المصل غير مساعد فالعديد من المرضى لديهم مستويات طبيعية عند التعرض لهجمة حادة وإن 15٪ ليس لديهم مستويات خارج المسار الطبيعي على الأقل بالاختبارات الروتينية وأيضاً، تتواجد مستويات مرتفعة من حمض البول في نسبة مرتفعة من تعداد غير المصابين بالنقرس وقد تظهر الصور الشعاعية التوفات أو التآكلات الهامشية بالمفصل أو النموذجية كعضة الفأر ومع الحواف المتصلبة والنهايات المعلقة والمميزة للنقرس. قد تشاهد كثرة الكريات البيض الخفيفة في الدم المحيطي، ارتفاع في سرعة تثفل الكريات الحمر وارتفاع في بروتينات الطور الحاد، هذه الموجودات ليست مفيدة في التشخيص.

## النقرس عديد المفاصل المزمن

قد يتظاهر النقرس كالتهاب مفاصل مزمن أو بدون هجمات حادة من التهاب المفصل لدى المرضى غالباً توفات عديدة بجانب المفصل ويتطور عندهم داء تآكلي إنهدامي بالمفصل وأحياناً، قد يشبه النقرس عديد المفصل التهاب المفاصل الريثاني، وقد يضن بالتوفات خطأ أنها عقيدات رثوانية وإن الصور الشعاعية في النقرس تظهر تغيرات مصلبة عند حواف متآكلة بالمقارنة مع الحواف الغير مرتكزة في التهاب المفاصل الريثاني إن فحص السائل الزليلي مشخص، ويجب أن يفحص السائل الزليل عند كل مريض بالتهاب مفاصل ريثاني من أجل البلورات لمرة واحدة على الأقل.

## المعالجة

### التهاب المفصل الحاد

تؤثر معالجات مختلفة على التهاب المفصل النقرسي الحاد، (الجدول 86-2) انزح المفصل تأثير علاجي عن طريق إزالة PMNS المنتكسة

الجدول 77-2. المظاهر المميزة لالتهاب المفاصل الشائعة

| الدواء | الطريق | الجرعة (باليوم) | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|---|
| Colchicine | PO | mg 2.4-1.2 | إسهال، مغص |
| Methylprednisolone | داخل المفصل | mg 80-10 | مكلف |
| هرمون Predinsolone | PO | Mg40-30 | ازدياد سكر الدم، خمج مقنع |
| Adrenocorticotropic | IM | Units80-40 | مكلف |
| Nsaids | PO | Mg200-150 | التهاب معدة، نزف، قصور كلوي |

وتفريغ تضخم المفصل وإن للستيروئيدات القشرية داخل المفصل بدء تأثيراً سريع وكلها تقريباً خالية من التأثيرات الجانبية وقد تشرب عند رشف المفصل إذا كان تشخيص النقرس معيناً بشكل واضح، فقد يستخدم Prednisone فموياً بشوط يخفف تدريجياً بـ 30-40 مغ/يوم لكن بمرضى السكري مستبطن أو قابلية للسكري قد يحث على فرط السكر وأما الأدوية المضادة لالتهاب الغير ستروئيدية فمؤثرة جداً عندما تستخدم بجرعات مضادة لالتهاب كافية وكان Indo-Metacin العامل التقليدي وبجرعات 150-200 مغ/يوم للأيام 2-3 الأولى. ويمنع Colchicine تحرر العوامل الجاذبة الكيميائية لـ PMNS ويثبط تفعيل Phospholipase وهذا ضروري لاصطناع Prostaglandin و Cholchicineمؤثر خصوصاً بأول الهجمة حيث يؤدي إلى تراجع سريع للأعراض إلا انه أقل تأثير بكثير بعد مرور 24 ساعة ويجب أن يعطى بـ 1.2 فموياً بشكل مبدئي، ثم يتبع بجرعتين إضافيتين بمقدار 0.6 مغ وبفواصل ساعتين ويجب تجنب إعطاء جرعات بفواصل ساعة حتى يتظاهر المغص البطني والإسهال، ويجب التزام الحذر عن تواجد القصور الكبدي أو الكلوي وإن Colchicine داخل الوريد مؤثر وسريع البدء، لكن سجلت حالات قليلة نم اللانظميات المميتة وقد قل استخدامه بشكل كبير وإن زرق الهرمون المنبه لقشر الكظر وزرق القشرانيات السكرية يعتبر معالجة فعالة ولكنها مكلفة ومن المعقول أن تعالج مرضى كان لديهم نقرس حاد عن طريق الوقاية Colchicine وللأسابيع عديدة لتمنع الهجمات الناكسة (انظر فيما بعد).

## النقرس

بعد هجمة مفردة للنقرس. على الطبيب أن يقرر هل سيتبع معالجة طويلة الأمد وهناك عدد ضخم من المرضى يتعرضون لهجمات نادرة حتى لو لم يعالج، فهنالك منطق ضئيل للمعالجة مدى الحياة وفي مرضى لديهم توفات، داء عديد المفاصل، أو حصيات كلوية تستطب المعالجة طويلة الأمد بشكل صريح وإن المرضى ذوي مستويات حمض البول بالمصل العالية جداً أو الذين حدثت عندهم الهجمة الأولى بسن صغيرة لديهم خطورة أكبر لهجمات متكررة ولتطور التهاب مفصل نقرسي مزمن، ذو توفات، أو اعتلال مفصل تهدمي وبعد الهجمة الأولى وبعد انتهاء الطور الحاد، يجب أن يقيم حمض البول المصلي والمطروح ببول 24 ساعة ومن المعقول أن تراقب المريض فقط إلا إذا انحرفت البولات بالمصل بشكل ملحوظ عن الطبيعي، إذا كان لدى المريض هجمات ناكسة مترددة، فإنه ينصح بمعالجة وقائية (الجدول 86-3) في المرضى الأكبر والذين لديهم نقرس خفيف وهجمات من حين لآخر، فإن الوقاية بـ Colchicine فقد تكون كافية وفي مرضى ذوي هجمات مترددة أو عندما يكون Colchicine غير كافية لوحده، تستطب المعالجة الوجهة ضد حمض البول ويثبط Probenecid إعادة امتصاص البولات في النبيب البعيد ويحرض إفرازها ويعتمد تأثيره المدر لحمض البول على وظيفية طبيعية أو قريبة من طبيعية عن Probenecid مفيدة خاصة بالمرضى لديهم اعتلال بتصفية البولات، وهذا يعني مستويات زائدة في المصل وإفراز يومي أقل من الطبيعي.

الجدول 86-3. معالجة النقرس بين الهجمات

| الدواء | الجرعة | آلية الفعل | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|---|
| Clochicine | 0.6-1.2 مغ/يوم | الوقاية من الهجمات لا تأثير على حمض البول | آمن جداً، اعتلال عضل نادر |
| Probenecid | 1-1.5 غ/اليوم | مدر لحمض البول لا تأثير مضاد لالتهاب | آمن جداً |
| Allopurinol | 500-600 مغ/اليوم | يثبط اصطناع حمض البول لا تأثير على حمض البول | التهاب جلد، التهاب كبد فشل نقي |

وفي المرضى ذوي النتاج المفرط لحمض البول أو عندما تتواجد مخازن نسيجية لحمض البول (وهي التوفات) وقد يكون هناك زيادة بإفراز حمض البول بمستوى تظهر عنده خطورة تشكل حصيات كلوية.

ويثبط Allopurinol المركب Xanthine oxidase وهو الأنظيم الذي يحرض تشكل Xanthine من Hypoxanthine وبالتالي حمض البول من Xanthine وهو مؤثر بإنقاص مستويات حمض البول التي تعود إما لعيب في التصفية أو لفرط في الإنتاج وإن الـ Allopurinol سمية أعظم من Probenecid رغم أنه آمن عموماً وقد رافق التهاب الكبد وارتكاسات جلدية شديدة وإذا استخدمت Allopurinol أو Probenecid يجب أن تبدأ الوقاية بـ Colchincine بالوقت نفسه وتستمر لشهور عديدة ويمكن أن يحرض البدء بـ Allopurinol خصوصاً هجمات نقرسية وقد افترض أن التخفيض السريع لحمض البول يحرك توضعاته النسيجية ويسهل انتشار البلورات المتشكلة ولا يجب البدء بـ Allopurinol أو Probenecid في إطار هجمة حادة.

وإن البورينات الغذائية مسؤولة عن نسبة ضئيلة نسبياً من تحول حمض البول اليومي وإن اللحوم العضوية والخضار المورقة كالسبانخ بشكل خاص عالية المحتوى من البورينات وباستثناء تجنب Ethanol وهناك منطق ضئيل وتأثير سريرية ضئيل كذلك من التغيرات الصارمة بالتغذية.

ويجب أن يتبع مرضى التهاب المفصل المزمن معالجة دوائية موجهة لإنقاص حمض البول بالمصل وأيضاً، قد يكون استخدام طويل الأمد للعوامل غير ستروئيدية (غير Aspirine) مطلوباً للسيطرة على الألم المزمن والالتهاب، وأحياناً يكون الاستئصال الجراحي للتوفات ذا فائدة، خصوصاً بمواقع تصبح بها متهيجة، ملتهبة أو مخموجة.

### فرط حمض البول اللاأعراضي

هناك منطق ضئيل لعلاج الارتفاعات اللاأعراضية لحمض البول خصوصاً إذا كانت بسبب المعالجة بالمدرات وفي مرضى سيتلقون معالجة كيميائية، قد تمنع الوقائية قصيرة الأمد بواسطة Allopurinol كلاً من النقرس وتجمع حمض البولت في النبيبات الكلوية.

## داء توضع بيروفوسفات الكالسيوم

سبب داء توضع بيروفوسفات الكالسيوم (CPPD) توضع بلورات داء الكالسيوم في الغضروف المفصلي والغضروف الليفي مثل هذه التوضعات الشائعة وتزداد بالحدوث مع تقدم العمر. فتؤثر في أكثر من 30٪ من الأشخاص الأكبر سناً من 80 سنة وفي معظم الأفراد هذه التوضعات عبارة عن موجود لا عرضي بالتصوير الشعاعي. الكلاس الغضروفي. والأماكن الأكثر شيوعاً في التأثير هي هلالتي الركبتين، الغضروف الليفي المثلث للمعصم وارتفاق العانة وقد يصاب الغضروف المفصل بأي مكان لكن الركبة، المعصم والكاحل هي الأماكن الأكثر شيوعاً بالإصابة وقد تحدث هجمات شبيهة بالنقرس من التهاب المفصل عندما تنتشر البلورات من هذه المواضع ولذا يدعى المرض بالنقرس الكاذب وأحياناً، وخصوصاً بالنساء في منتصف العمر، في التهاب عديد ومزمن مشابه لالتهاب المفاصل الريثاني، وهذا يصيب خصوصاً المعصمين والأصابع وقد سجل أيضاً التهاب مفصل نزفي حاد.

ويزداد CPPD أيضاً في مرضى السكري وفرط نشاط جارات الدرق، والنقرس وداء الصباغ الدموي بين الاضطرابات الأخرى. ولمرضى داء الصباغ الدموي، يحدث CPPD بعمر أقل، وقد يكون التظاهر السريري الوحيد ويصيب بشكل مميز المفصلين السنعيين السلاميين الثاني والثالث وهي مناطق لا تصاب عادة بـ CPPD الذاتي.

## التشخيص والمعالجة

يوضع تشخيص اعتلال مفصل الحاد بـ CPPD أو النقرس الكاذب لإيجاد بلورات معينة الشكل، داخل خلوية وإيجابية الكسر المضاعف للضوء في رشفات السائل الزليل وقد تكون البلورات صغيرة ومشظاة وهي أقل سهولة للكشف من بلورات البولات ويفتح الكلاس الغضروفي على صورة شعاعية ولا يؤكد تشخيص النقرس الكاذب، يمكن علاج الهجمات الحادة من CPPD بالأدوية المضادة للالتهاب للاستيرئيدية لستيرئيدات القشرية داخل المفصل.

## اضطرابات البلورات الأخرى

تكون بلورات Hydroxyapatite من فوسفات الكالسيوم القاعدية وهي تترسب بمواضع النسج الرخوة وخصوصاً الأجربة والأوتار وإن التهاب الوتر المكلس، خصوصاً في وتر فوق الشوك والجراب تحت الأخرم. هو أحد التظاهرات وقد تترسب بلورات Oxalate في الغضروف بين الفقرية.

XV

# الفصل 87

# التهاب العظم والمفاصل

التهاب العظم والمفصل (AO) هو أشيع اضطرابات مفصلي فهو يحدث في 60-90٪ من الأشخاص الأكبر سناً من 65سنة. ويكون عرضيا في 20٪ من الحالات. وهو السبب الأشيع للإعاقة المديدة في معظم السكان. وله تأثير اقتصادي بسبب التكاليف الطبية المباشر (تكلفة الزيارات الطبية، الفحوص المخبرية، الأدوية والعمليات) والتكاليف غير المباشرة (الرعاية المنزلية، الأجور الضائعة، فرص أخذ أجور ضائعة). وإن OA مشكلة صعبة اجتماعياً تزداد أهمية وتأثيراً بتقدم عمر السكان.

## الإمراضية

وهو المعروف أيضاً بالتهاب المفصل التنكسي، ويتميز الـ OA بفشل جميع المفاصل مع تنكس في أغلب البنى المفصلية والتي تشمل الغضروف والعظم والعضلات والسائل الزليل والمحفظة المفصلية. وإن الملمح الأساسي هو الفقد المتاوي للغضروف مع تغيرات مرافقة في العظم تحت الغضروف. وإن OA اضطراب معقد له عامل خطورة معروف أو أكثر، وهذه تتراوح بين حديثات كيميائية حيوية، واستقلابية، والتهاب وبين العمر والجنس والعوامل الوراثية. وقد ينشأ من أذيات كيميائية حيوية مختلفة بما فيها رض المفصل الوحيد أو المتكرر وتؤهب وظائف معينة تسبب شدات متكررة على المفصل (مثل OA للركبة في عمل البناء و OA منتشراً بالتساوي بين الرجال والنساء الأصغر من سن 45سنة. فإنه أشيع بالنساء بعد سن 55سنة. وإن الأشيع كثيراً بين النساء هو OA العقدي الذي يصيب المفاصل بين السلاميات القريبة والبعيدة والذي يميل لأن يؤثر بالأقرباء من الدرجة الأولى من الإناث. كذلك فإن OA الركبة أشيع في النساء الأمريكيات من أصل إفريقي منه في البيض، وقد تترافق اضطرابات استقلابية معينة مثل داء الصباغ الدموي والصمام مع OA ولقد عرفت طفرات بمورثات ترمز للفراء من الأنماط II، IK، X في أقرباء عديدين وهذه تؤدي إلى غراء شاذ و OA. وقد يؤدي اعتلال مفصل التهابي مثل التهاب المفاصل الرثياني إلى تنكس غضروفي وإلى عوامل كيميائية حيوية تقود لـ OA ثانوي. ولذا فإن أفضل ما تتصور به تدمير الغضروف المفصلي هو عدة الناتج النهائي لمختلف الأسباب المحتملة.

وإن OA يصنف لشكلين أساسين: أولي وثانوي (الجدول1-87) وإن OAالأولي هو نمط ذاتي وهو قد يكون موضعاً أو معمماً. أما OA الثانوي فهو يحدث عندما يسيطر سبباً من الأسباب على البقية ويعمل كروح للمرض. وإن السبب الأكثر شيوعاً لـ OA الثانوي هو الأذية المفصلية الشديدة ولكن الأسباب الأخرى التي تشمل الاضطرابات الولادية والمتطورة (وخاصة في الورك)، والالتهابات المفصلية، والأمراض العصبية.

وإن أول ما نجد في OA رجفان معظم الطبقة السطحية للغضروف المفصلي. ومع الوقت، يصبح تمزق السطح المفصلي أعمق مع امتداد الرجفانات للعظم تحت الغضروف وتشظي الغضروف مع تحرره ضمن المفصل، و تكس اللحمة وفعلياً يفقد كامل الغضروف تاركاً فقط العظم المكشوف. وبأول هذه العملية تخضع لحمة الغضروف لتغير هام حيث يزداد محتوى الماء ويتناقص محتوى PROTEOGlycan وهذا بعكس تجفاف الغضروف الذي يحدث بتقديم العمر. وتفصل منطقة (tidemark) الغضروف المتكلس عن المنطقة القشرية التي تصبح مفرزة بالشعريات، إن الخلايا الغضروفية بالأساس نشيطة استقلابيا وتحرر cytokines و metalloproteinases مختلفة وهذه تساهم بتكس اللحمة، والذي يؤدي بالمراحل الأخيرة إلى اختراق الشقوق للعظم تحت الغضروف، مثلما يؤدي لتحرير الغضروف المرتجف للحيز المفصلي، وقد يكون عدم توازن بين المثبطات النسيجية لـ metalloproteinases وإنتاج هذه المواد الأخيرة فعالاً في OA. وتزداد كثافة العظم تحت الغضروف وتتشكل أجواف بشكل أكياس تحوي نسيجاً مخاطياً. ليفياً أو غضروفياً. وقد تشكل نواتئ عظيمة، وهي تكاثرات عظيمة عند حواف العظم في موقع الفاصل العظمي الغضروفي. عند ارتكازات المحفظة أيضاً. و هذه النواتىء العظيمة تساهم بتحديد حركة المفصل ويعتقد أنها نتيجة تشكل عظم جديد كاستجابة لتكس الغضروف المفصلي، لكن الآلية الدقيقة لتشكلها لم تتوضح بعد.

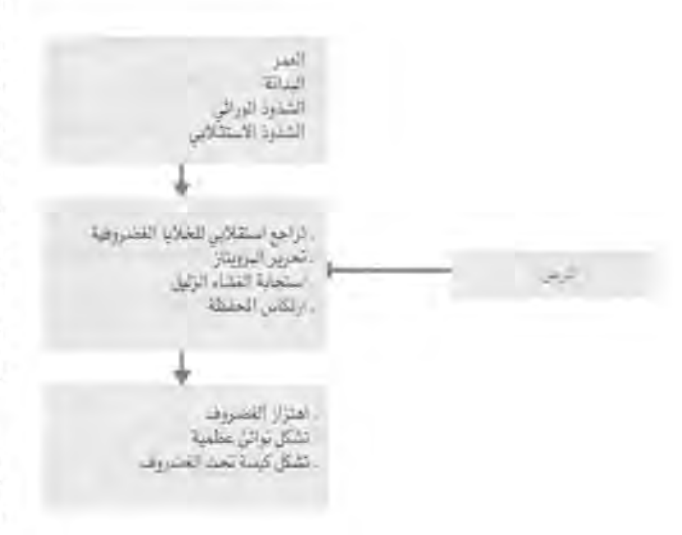
ولقد عرفت بلورات مختلفة في السائل الزليلي والنسج الأخرى في المفاصل المصابة بالتهاب العظم والمفصل، والأكثر ملاحظة apatite وcalcium pyrophsphate dihydrate. ورغم أن هذه البلورات لها قدرة واضحة على إحداث الالتهاب فإن دورها في إمراضية OA يظل غير مؤكد. وبشكل متكرر فإن هذه البلورات تكون عرضية ولا ترتبط مع امتداد وشدة المرض.

ويقترح تنوع عوامل الخطورة المؤهبة لـOA أنه يمكن لمجموعة واسعة من أذيات الغضروف المفصلي، بما فيه الرض الكيميائي الحيوي والالتهاب المفصلي المزمن كما العوامل الوراثية والاستقلابية أن تساهم

الجدول 87-1. تصنيف التهاب العظم والمفصل

| ذاتي | ثانوي |
|---|---|
| موضعي | بعد رض |
| اليدان | اضطرابات ولادية أو تطورة |
| القدمان | موضع |
| الركبة: الأنسي | معمم |
| الوحشي | أسواء تشكل العظم |
| الرضفي الفخذي | أمراض استقلابية، داء الصباغ |
| الورك | الدموي الصماح |
| الشوك | أمراض توضع الكالسيوم |
| المعمم | داء توضع بيروفوسفات الكالسيوم |
| مفصل صغير (محيطي) والشوك | اعتلال المفصل بـAPA TIT |
| مفصل كبير والشوك | آخرى |
| مختلط مع الشوك | اعتلالات المفصل الالتهابية |
| | التهاب المفصل الريثاني |
| | اعتلال المفصل |
| | النخرة اللاوعائية |

أن تساهم بتحرض شلال الحدثيات المؤدية للمظاهر المرضية الوصفية لـOA والمشروحة قبلاً (الشكل 1-87) وببعض النقاط، فإن الحدثية المدمرة للغضروف تصبح غير عكوسة وربما كنتيجة لعدم توازن الجزيئات المنظمة مثل المثبطات النسيجية لـ Mettalloproteinases. ومع تقدم التغيرات بالغضروف المفصلي، تتغير آليات المفصل، وبالتالي تديم الحدثية.




**الشكل 87- 1**: مخطط لتكون التهاب العظم والمفصل.

## المظاهر السريرية والتشخيص

إن المظهر الوصفي لـ OA هو الألم بشكل نموذجي هو ازعاج عميق موجع بطيء البدء، يحرض بشكل أساسي بالنشاط، يتحسن بالراحة، ويتوضع بالمفصل المصاب. أحياناً ينتشر الألم لموقع بعيد فمثلاً قد ينتشر الألم الناشئ بالورك لأمام الفخذ أو الركبة. وهذا الألم المرافق لـ OAقد ينشأ من احتقان وريدي للعظم تحت الغضروف أو النسج حول المفصل أو التهاب الذليل. ومع تطور الداء والضياع الكامل للغضروف قد يحدث الغضروف أو النسيج حول المفصل أو التهاب الذليل. ومع تطور الداء والضياع الكامل للغضروف قد يحدث الألم بالراحة اليبوسة مميزة، خصوصاً بعد راحة طويلة، لكنها ليست مديدة كتلك التي ترافق التهاب المفاصل الريثاني فهي عادة تستمر 20 إلى 30 دقيقة. وقد سجل مظهر شائع في مرضى OA هو سورة الأعراض عند تغيير الطقس. وبالفحص تكشف مضض خط المفصل وضخامة المفصل العظمية مع أو بدون وجود انصباب. وإن الطقطقة عند الحركة وتحدد حركة المفصل مظهران مميزان آخران. ولقد عرفت تحت أنماط عديدة من OA المعمم: الشكل العقدي لـ OA، والذي يصيب بشكل أساسي المفاصل بين السلاميات البعيدة، أشيع عند النساء بمنتصف العمر، وبشكل نموذجي يكون مع قصة عائلية قوية الدلالة بين الأقارب الإناث من الدرجة الأولى. وإن OA الالتهابي التآكلي يرافق تغيرات تآكلية تهديمية هامة، خصوصاً لمفاصل الأصابع وقد يقترح التهاب المفاصل الريثاني، رغم أن العلامة الجهازية للالتهاب والمظاهر النموذجية الأخرى للالتهاب المفاصل الريثاني (العقيدات، التهاب الغشاء الزليل التكاثري، المظاهر خارج للفصيلة، العامل الرثياني)، كلها غائبة.

ويعتمد تشخيص OA على القصة، الفحص الفيزيائي والمظاهر الشعاعية الوصفية. ويجب أن يفرق الطبيب OA عن اعتلالات المفاصل الالتهابية مثل التهاب المفاصل الرثياني ويعرف المرضى المصابين بالشكل الثانوي لـ OA. ويتضمن تمييز OA عن اعتلالات المفصل الالتهابية تمييز النمط الوصفي لإصابة المفصل وطبيعة تشوه المفصل عند الشخص المصاب. وتتضمن المفاصل المصابة بـ OA المفاصل بين السلامية البعيدة، المفاصل بين السلامية القريبة، المفاصل الرسغية المشطية الأولى، المفاصل الجانبية للشوك الرقبي والقطني، الوركان، الركبتان، والمفاصل المشطية السلامية الأولى. إن إصابة المعصم، المرفقين، الكتفين والكاحلين نادرة، عدى بحالة الرض المرض الولادي أو الداء الغدي الاستقلابي. وإن تشوه المفصل المرافق لـ OA مميز بمواقع عديدة ومنها عقد hebcrden وbcuchard في اليدين، وبالاعتماد على شكل الركبة، التشوه الروحي أو الفحجي. لا تشاهد علامات التهابية مثل دفء المفصل، تمسك الغشاء الزليل وتشوه الالتحام عموماً في OA لكن الانصبابات وخصوصاً للركبة شائعة. وتتضمن المظاهر الشائعة لـ OA التصلب تحت الغضروف، تضيق المسافة المفصلية، الكيسات تحت الغضروف، والنواتئ العظمية.

## المعالجة

إن التطور الإمراضي لـ OA يختلف بين المرضى حيث يمر المرضى بفترات من الاستقرار يتخللها فترات نكس سريعة أو حتى تحسن في

المرض، ولذلك فإن علاج الداء التنكسي يجب ان يوجه حسب كل مريض وبالتالي قد يتضمن مجموعة من الأساليب مثل تثقيف المريض والمعايير الفيزيائية والمعالجة الدوائية والمداخلات الجراحية ويتضمن تثقيف المريض نصحه بحماية مفاصله ممارسة التمارين والاستخدام الأمثل للمعالجة الدوائية. ويتضمن المقاييس الفيزيائية تمارين التمطيط مثل تمطيط مربعة الرؤوس أسوي الطول لعلاج الداء التنكسي في الركب وتمطيط القبضة لعلاج داء تنكسي في المفاصل الصغيرة لليد. وقد يلعب المعالج الفيزيائي دوراً مهماً في التعليم ومراقبة إجراء تمارين معينة. وقد يقلل إنقاص الوزن أيضاً من التطور الداء التنكسي في الركبة عند البدينين. وإن استخدام الأجهزة المساعدة مثل العكاز يؤمن حماية مهمة للمفصل للمرضى المصابين بالحالات المتقدمة من التنكس الركبة أو الورك. وإن استخدام الأربطة المطاطية للركبة مفيدة أيضاً ربما عن طريق تحسين الحس العميق وإن المداخلات العظمية بإحداث الأسافين في أخمص القدم لتحسين الجنف أو الروح في الركبة قد تؤمن تحسن عرضي مهم. والمداخلات العظمية على العمود الفقري قد تكون مفيدة أيضاً في حال التهاب المفاصل التنكسي في العمود القطني أو الرقبي. وقد تؤمن المعالجة بالتطبيق الموضعي للحرارة والأمواج فوق الصوتية فائدة قصيرة الأمد.

وإن المعالجة الدوائية التنكسي قد تؤمن راحة أعراضية لكنها لم تظهر انها تعدل من سير المرضى بشكل ناجح. وبالرغم من ان المراقبة الدوائية المثالية لم تحدد بعد فإن المعالجة الشخصية والتي تشكل نسبة هامة من السميات والراضات هي الأكثر استخداماً. ومن المعالجة الدوائية المتوفرة المسكنات البسيطة ومضادات الالتهاب غير السيترويئدية (NSAID تضمنت عوامل انتقائية لـ COX2). وتتضمن المعالجة أيضاً حقن الستيروئيدات القشرية داخل المفصل والعوامل الحامية للغضاريف ومضادات الاكتئاب. وإن المسكنات البسيطة مفيدة وجيدة التحمل في الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من التهاب المفاصل التنكسي. وإن المسكنات الأقوى قد تكون مستطبة في الأشكال الأشد من المرض. وتشير الدلائل على ان مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أكثر تأثيراً من الاسيتامينوفين من أجل OA الركبة والورك وعلى آية حال إن استخدام مضادات الالتهاب غير السيتروئيدية كانت موضع جدال في علاج التهاب المفاصل التنكسي بسبب ما يسمى ميزان الفائدة الضرر. وحيث ان NSAID تؤمن تأثيراً مسكناً واضحاً فتأثيراتها المضادة للالتهاب لها تأثير خفيف على التهاب المفاصل التنكسي والذي يعتبر حالة غير التهابية وأكثر من ذلك فإن السمية الخاصة بـ NSAID خاصة في تأثيراتها على الجهاز الهضمي قد أصبحت موضع اهتمام وبالتالي حدث من استخدامها في التهاب المصل التنكسي. وإن العوامل لتي تقلل من السمية الهضمية لـ NSAID مثل misoprostol وomeprazole والتي تستخدم مشاركة مع NSAIDقد أصبحت شائعة الاستخدام أما العوامل الانتقائية لـ SOX2 الحديث مثل celccoxib وrofccoxib فظهر أنها تقلل من السمية الهضمية مقارنة مع عدة مضادات التهاب غير سيترئيدية منتقاة لكنه أيضاً تبين أنها لا تملك أي أفضلية في ما يخص فعاليتها (أي شفاء الألم وتحسين الوظيفة) في الداء التنكسي. وإن المعالجات داخل المفصلية من الستيروئيدات القشرية و hyaiuronatc التركيبي قد تبين أنها تؤمن شفاء أعراض خفيف خاصة في الركبة وإن العوامل الحامية للغضروف مثل soltate chondroitin وgiusosamine أيضاً قد تبين أنها بدراسات أوروبية قصيرة الأمد مفيدة للعلاج الإمراضي بشكل خفيف، بالرغم من عدم وجود أي دليل على أن هذه العوامل تصلح فعلاً أو توقف من التخرب الغضروفي (وهذه المواد تعتبر حالياً إضافات غذائية في الولايات المتحدة).

وإن العلاج الجراحي لالتهاب المفاصل التنكسي يتضمن الاستبدال الكامل للمفصل وكذلك التنظير داخل المفصلي والغسل. وإن استبدال المفصل الكامل في الورك والركبة مفيد بشكل كبير شفاء الألم وتحسين الوظيفة ولأن المفاصل الصنعية المركبة لها عمر معين محدود فإن استخدامه محصور على الحالات النهائية من التهاب المفاصل التنكسي في الورك أو الركبة.

XV الفصل 88

# اضطرابات النسج الرخوة غير المفصلية

إن اضطرابات النسج الرخو غير المفصلية تشكل الغالبية العظمى من الشكاوي العضلية الهيكلية عند الناس عامة. وهذه الاضطرابات تتضمن مجموعة كبيرة من الحالات الموضحة تشريحياً (التهاب الأجربة والتهاب الأوتار) وكذلك تتضمن اضطراب ألم أكثر تعمماً يطلق عليه تناذر الألم العضلي الليفي Fibromyalgia. وإن غالبية هذه الاضطرابات غير المفصلية تتضمن عدة تناذرات تكون فيها الآلية الإمراضية والعوامل المسببة غير واضحة بشكل جيد لذلك فإن تناذرات النسج الرخوة غير مفصلية تصنف أفضل ما يمكن بناء على المنطقة التشريحية مثلاً. ألم كتفي. وعندما يتم التعرف على المنطقة تجري المحاولة للتعرف على البنية المتأثرة مثل وتر فوق الشوك Supraspinatus Tendon أو وتر ذات الرأسين أو الجراب تحت الأخرمي أو بنى أخرى وفي حالة ألم الظهر فإن تحديد البنية المصابة بدقة عادة مستحيل (القص بي الفقري، المفاصل بين الفقرية، الأربطة أو العضلات حول الفقرية). وإن المعلومات الدقيقة عن سبب حدوث وانتشار معظم التناذرات في النسج الرخوة غير متوفرة لكن هذه الحالات تشكل حوالي 30٪ من جميع مرضى العيادات الخارجية.

## الأسباب والآلية الإمراضية

إن الآلية الإمراضية الدقيقة لمعظم حالات اضطراب النسج الرخوة غير المفصلية ما تزال غير معرفة بالرغم من انه في العديد من الحالات يمكن التعرف على العوامل المؤهبة مثل فرط الاستخدام والفعاليات المتكررة (مرفق التنس أو التهاب اللقمة الوحشية) أو عوامل ميكانيكية حيوية (مثل اضطراب طول الساق في التهابا لجراب المدوري). وإن عبارة التهاب الأوتار Tendintis تعني أن هنالك عملية التهابية موجودة في محفظة الوتر المصاب. وعلى أي حال فإن تمزقات الوتر الصغيرة أو التهاب السمحاق أو حتى انضغاط العصب عدت من الآليات المسببة. وبشكل مشابه وعلى الرغم من أن التهاب الأجربة Bursitisتعني التهاب الجريب، فمن الصعب العثور على التهاب واضح. وفي بعضا لحالات على سبيل المثال التهاب الأجربة الحاد في الناتئ الأخرمي Olecranon أو في الجراب أمام الرضفة فإن الآلية هي الاستجابة الحادة لترسبات بلورات بولات الصوديوم في النسج الرخو وهو التظاهرة خارج المفصلية للنقرس وإن الاستجابة الجيدة لمتلازمات التهاب الأوتار والتهاب الأجربة للعوامل المضادة للالتهاب بما فيها الستيروئيدات القشرية تدعم وجهة النظر القائلة بأنه على الأقل مركبة واحدة من هذه المتلازمات ينجم عن عملية التهابية وفي متلازمة الألم العضلي اللفافي فإن الأسباب تكون أكثر غموضاً. وعادة فإنه فرط الاستخدام والرض تعتبر كعوامل مسببة، ولذلك فإن العديد من الحالات تسبق بعوامل ميكانيكية. وفي حالة متلازمة الألم العضلي الليفي والذي يتميز بالألم والتشنج العضلي والنقاط المؤلمة في العضلات أو البنى الوترية فإن الاكتئاب قد يكون عامل مسبب.

## تصنيف الأجربة المفصلية

إن العديد من الأمراض الرثوية فيا لنسج الرخوة تصيب الأجربة، فالأجربة هي أكياس مغلقة مبطنة بخلايا متوسطية مشابهة للخلايا الزليلية وهذه الأجربة تتوضع بحيث تسهل حركة الأنسجة. وإن معظم الأجربة تتشكل مع تشكل المفاصل الزليلية خلال مراحل التكون الجنيني بالرغم من إمكانية تطور أجربة جديدة كالاستجابة للضغط الميكانيكي أو التهاب (جراب البسواس الحرقفية، والجراب المدوري، والجراب النصف الغشائي) وبشكل عام فإن الأجربة لا تتصل بالمفاصل باستثناء الجراب نصف الغشائي أو المأبضي في الركبة الذي يتصل مع الركبة الأمامية في حوالي 40٪ من الناس. وإن الجراب تحت الأخرمي أو الدالي يتصل مع المفصل العضدي الكتفي فقط إذا كان هناك تمزق كامل من وتر مدورات الكتف Rotator Cuff ويقسم الجراب تشريحياً إلى جراب سطحي (فوق الرضفي، الزجي) والجراب العميق (تحت الأخرمي، البسواس الحرقفي، المدوري). وبالرغم أن معظم أشكال التهابات الأجربة تشكل حالات معزولة موضعية فقد يكون ناجماً عن حالات جهازية مثل النقرس.

## تشخيص اضطرابات النسج الرخوة غير المفصلية

يجب تمييز التهاب الوتر والتهاب الأجربة والاضطرابات الليفية الحزمية عن الاضطرابات المفصلية. وفي معظم الحالات يمكن إتمام هذا بالفحص الدقيق للبنى المصابة (جدول 88-1) وإن المبادئ الأساسية فيا لفحص العضلي الهيكلي يتم كما يلي:

1. التأمل: إذا وجد تشوه أو تورم في النسج الرخوة فهل هو مغزلي (يحيط بكامل المفصل بنمط متناظر) أو هو وضع؟ وإن الاضطرابات غير المفصلية تميز عن الاضطرابات المفصلية بأنها موضعية أكثر منها مغزلية.
2. الجس: هل المضض موضع أو مغزلي التزع؟ هل يوجد انصباب؟ فالاضطرابات المفصلية بأن المضض موضعاً وغير

الجدول 88–1. التفريق بين الاضطرابات في النسج الرخوة غير مفصلية عن الاضطرابات المفصلية

| | اضطرابات النسج الرخو غير مفصلية | الأمراض المفصلية |
|---|---|---|
| تحديد الحركة | الحركات الفاعلة > المنفعلة | الفاعلة = المنفعلة |
| فرقعة السطوح المفصلية (أذية بنيوية المضض | 0 | +/- |
| الزليلي | 0 | + |
| الموضع | + | 0 |
| التورم | | |
| الزليلي | 0 | + |
| الموضع | +/- | 0 |

مفزلياً أو على خط المفصل وإن الانصباب دائماً يشير إلى مرض مفصلي.

3. تقييم مدى الحركة: إن الفحص العضلي الهيكلي يتضمن تقييم مدى الحركة الفاعل والمنفعل (الفاعل: يحاول المريض القيام بتحريك الأقسام التي يشكو منها). (المنفعل: يحرك الفاحص الأقسام التي يشكو منها المريض). وإن الاضطرابات المفصلية تتميز بشكل عام بالاضطراب المتساوي لكل من الحركات الفاعلة والمنفعلة (سبب التحديد الميكانيكي لحركة المفصل الناجمة عن تنمي الغشاء الزليل ووجود الانصباب واختلال البنى داخل المفصل). وتتميز الاضطرابات غير المفصلية باضطراب الحركات الفاعلة أكثر من الحركات المنفعلة.

# التهاب الأجربة

## التظاهرات السريرية

### التهاب الأجربة الانتاني

إن الأشكال السطحية من التهاب الأجربة خاصة التهاب الجراب الأخرمي وأمام الرضفة وأحياناً تحت الرضفي تصاب على الأغلب بانتان أو تصاب بترسبات بللورية أكثر من الجربة العميقة. وبشكل افتراضي فإن هذا ناجم عن الامتداد المباشر للعضويات الممرضة عبر النسج تحت الجلد. والأكثر شيوعاً عزل العنقوديات المذهبة من الأجربة السطحية المصابة. وإن التهاب الأجربة الخمجي يجب أن يشتبه به مع التهاب النسيج الخلوي المحيط والاحمرار والحمى وكثرة البيض المحيطة. وإن التشخيص الحتمي وخاصة نفي التهاب الأجربة الخمجي للجراب تحت الجلد يتطلب عادة بزل الجراب الممتد. ويجب أن ترسل سوائل الجراب من أجل التعداد الخلوي والزرع والفحص من أجل البللورات.

### التهاب الأجربة غير خمجي

إن التهاب الأجربة غير خمجي يتظاهر عادة كحالات فرط الاستخدام Over Use والتي تترافق مع فعاليات متكررة غير معتادة أو مفاجئة

الجدول 88–2. متلازمة التهاب الأجربة

| الموضع | الأعراض | الموجودات |
|---|---|---|
| تحت الأخرمي | ألم كتفي | مضض في الفراغ الأخرمي |
| الزج | ألم بالمرفق | تورم مؤلم في الزج |
| الحرقفة والعانة | ألم مغبني | منطقة مغبنية مؤلمة |
| مدوري | ألم حوضي وحشي | مضض في المدور الكبير |
| أمام الرضفة | ألم مقدم الركبة | تورم ممض فوق الرضفة |
| تحت الرضفة | ألم مقدم الركبة | تورم ممض في الوتر الأنسي أو الوحشي |
| Anserine | ألم أنسي الركبة | مضض في الجزء الداني الأنسي من الظنبوب (تحت خط مفصل الركبة) |
| اسكي اليوي | ألم بالألية | شوك اسكي ممض (في الطية الأليوية) |
| خلف عقبي | ألم في أخمص القدم | تورم ممض بين اندخال وتراشيل والعقب |
| العقب | ألم في أخمص القدم | ممض في مركز أخمص قدم |

وإن أشيع نمطين لالتهاب الأجربة هنا التهاب الجراب تحت الأخرمي والمدوري. (جدول 88–2) وإن التهاب الجراب تحت الأخرمي هو السبب الأكثر شيوعاً لألم الكتف ويتظاهر كألم فوق القسم العلوي الوحشي من الذراع أو العضلة الدلية والذي يتحرض بإبعاد الذراع وهو ناجم عن انضغاط وتر المدورات بين الأخرم ورأس العضد، ولأن المجورات تشكل أرضية الجراب تحت الأخرمي. وإن التهاب الجراب في هذا الموقع ينجم عن التهاب الوتر الخاص بالمدورات وأحياناً ينجم التهاب الجراب تحت الأخرمي أو التهاب الوتر للمدورات عن ضغط المناقير العظمية لوتر المدورات الناشئة عن المفصل الترقوي الأخرمي. وإن التشخيص التفريقي يتضمن تمزق المدورات أو إمراضية داخل المفصل العضدي الكتفي. التهاب وتر ذات رأسين أو الاعتلال الجذري العصبي الرقبي أو ألم رجيع من الصدر.

وإن التهاب الجراب المدوري ينجم عن الالتهاب في اندخال العضلات الأليوية في المدور الكبير وتؤدي إلى ألم فخذي وحشي والذي يسوء عادة عند الاستلقاء على الجانب المصاب. ويبدو أن النساء مؤهبات أكثر لحدوث هذه الحالة ربما بسبب زيادة الشد على العضلات الأليوية بسبب الحوض الأعرض نسبياً. ومن عوامل الخطورة المسببة الأخرى الرض الموضعي وكثرة الاستخدام مثل ركوب الفرس وتفاوت أطوال الساقين (خاصة على جانب الطرف الأطول) ويظن أن هذه العوامل تؤدي إلى زيادة التوتر للعضلة الأليوية الكبرى على الحافة الأليوية الظنبوبية وتؤدي إلى التهاب جرابي. وإن التشخيص التفريقي للالتهاب المدوري يتضمن الاعتلال الجذري القطني (خاصة الجذور العصبية L2-L1)، أو ألم الفخذ الجذري

(انضغاط العصب الجلدي الوحشي للفخذ عندما يعبر عن الرباط الإربي)، أمراض الورك الحقيقية والأمراض داخل البطن.

## المعالجة

يعالج التهاب الأجربة الانتاني بإشراك كل من البزل المتكرر للجراب المصاب واستخدام الصادات الحيوية ومبدئياً موجهة ضد العنقوديات الذهبية ثم تعدل حسب نتائج زرع السائل الجرابي. وإن المقاربة لالتهاب الجراب غير الانتاني يجب أن يتضمن الراحة والتدفئة الموضعية ما لم يوجد مضاد استطبابي (مرض كلوي، قرحة هضمية، تقدم العمر) يستخدم مضاد التهاب غير ستيروئيدي (NSIADS) وعادة فإن المقاربة الأكثر فعالية تتضمن حقن الستيروئيدات القشرية ويجب بزل الأجربة السطحية المتورمة بشكل واضح قبل أن يتم حقن الستيروئيدات القشرية. ومن اجل الأجربة العميقة الجراب تحت الأخرمي أو المدوري يعطى القليل أو لا يعطي سائل وإن الحقن المباشر للستيروئيدات القشرية بدون محاولة البزل هو اكثر إراحة للمريض وينصح بالحذر عند المحاولة في بزل أو حقن جراب البسواس الحرقفي والجراب الاسكي الأليوي والجراب التوأمي نصف الغشائي (كيسة بيكر Beker) فهذه الأجربة تتوضع بشكل قريب أعصاب هامة أو بنى وعائية هامة ويجب أن يجرى البزل من قبل أطباء خبراء.

# التهاب الوتر

## التظاهرات السريرية

إن معظم متلازمات التهاب الأوتار تنجم عن التهاب لفافة الوتر. وإن فرط الاستخدام مع التمزق المجهري في الوتر هو عامل الخطورة الأشيع في التهاب الأوتار لكن قد يكون السبب انضغاط الوتر بالمناقير العظمية على سبيل المثال في وتر المدورات Rotator Coff المنضغط بالمناقير المتوضعة فيا لمفصل الترقوي الأخرمي.

وإن من بين أكثر الأشكال شيوعاً لالتهاب الوتر هو التهاب فوق اللقمة Epicondylitis ويسمى أيضاً مرفق التنس (جدول 88-3). وهي متلازمة شائعة لفرط الاستخدام بين لاعبين التنس لكن يمكن مشاهدته في العديد من الحالات الأخرى من البسط المتكرر للساعد (الدهان). يؤكد التشخيص بنفي إمراضية مفصل المرفق ووجود المضض الموضعي في اللقمة الوحشية والذي يتحرض بشكل وصفي ببسط الساعد عكس المقاومة. وإن التهاب وتر أشيل والتهاب الوتر الظنبوبي الخلفي والشظوي قد تحدث في سياق اعتلال مفصلي سلبي المصل مثل تناذر Reiter أو التهاب المفاصل الصدافي.

## العلاج

إن معالجة التهاب الأوتار مشابه لالتهاب الأجربة وذلك باستخدام مضادات الالتهاب غير السيتروئدية والتدفئة الموضعية وحقن الستيروئيدات القشرية. وإن الراحة والمعالجة الفيزيائية المهنية وأحياناً تطور قوانين العمل وهي وسائل داعمة إضافية. وإن الهدف من حقن الستيروئيدات القشرية في التهاب الأوتار هي بوصول الدواء إلى محفظة الوتر أكثر من وصولها إلى الوتر نفسه لأن الحقن المباشر إلى الوتر قد يؤدي إلى تمزق الوتر. وإن المحاولة في حقن السيتروئيدية القشرية في وتر أشيل يجب أن يتم تجنبها بسبب تأهب هذا الوتر للتمزق. ويصار إلى التدبير الجراحي في التهاب الأوتار فقط عند فشل المعالجة المحافظة. فعلى سبيل المثال، فإن الارتطام المزمن للوتر فوق الشوك والذي ينعكس على المعالجة المحافظة يمكن أن يتطلب إزالة الضغط تحت الأخرمي.

# متلازمة الألم الليفي العضلي

إن متلازمة الألم الليفي العضلي أو ما يعرف بالالتهاب الليفي هو حالة ألمية مزمنة ما تزال موضع جدل تتميز بالمضض المتزايد في العضلة

الجدول 88-3، متلازمة التهاب الأوتار

| الموضع | الأعراض | الموجودات |
| --- | --- | --- |
| باسطة الإبهام القصيرة ومبعدة الإبهام الطويلة (التهاب الوتري الزليلي Dequervain) المثبقية (اختبار Finkelstein) | ألم رسغي | ألم عند الانحراف الزندي للرسغ ومع مسك الإبهام من قبل الأصابع الأربعة |
| الأوتار العاطفة للأصابع | الانعقال عند عطف الأصابع | عقيدة مؤلمة على الوتر العاطف. |
| اللقيمة الإنسية | ألم مرفقي | مضض في اللقيمة الأنسية |
| اللقيمة الوحشية | الم مرفقي | مضض في اللقيمة الوحشية |
| وتر ذات الرأسين | آلم كتف | مضض عبر ثلم ذات الرأسين |
| الرضفة | الم ركبة | مضض عند اندخال الوتر الرضفي |
| وتر أشيل | الم اخمص القدم | مضض وتر آشيل |
| الظنبوبيات اللخفية | الم كاحلي أنسي | ممض تحت الكعب الأنسي مع قلب داخلي مقاوم للكاحل |
| شظويات | الم في القسم الأوسط الوحشي من القدم او آلم كاحلي | مضض تحت الكعب الوحشي مع القلب الداخلي المنفعل |

والاندخالات الوترية لذلك يعتبر شكل من أشكال الرثية في النسج الرخوة. وبالرغم من أنه موضوع مدروس حديثاً فهو وصف لتناذر موجود سابقاً في الأدب الطبي. وإن موضع الجدل ناجم عن الإفتقار إلى الموجودات التشخيصية الملحوظة أو الإمراضية.

## الفيزيولوجية الإمراضية

لقد وصفت عدة فرضيات بآلية حدوث متلازمة الألم الليفي العضلي وقد شملت الدراسات العضلات وفيزيولوجيا النوم والوظيفة العصبية الهرمونية والحالة النفسية وبالرغم من أن الفيزيولوجيا الإمراضية مازالت غير معروفة فتعزى إلى آليات عصبية مركزية أكثر منها محيطية عضلية. وقد كانت العضلات هي مركز التحديدات لعدة سنوات والدراسات التي شملت الدراسة النسيجية والكيماوية النسيجية قد اقترحت احتمال الاعتلال العضلي الاستقلابي، وعلى أي حال فإن الدراسات المحكمة الدقيقة أشارت إلى أن هذه الشذوذات ناجمة ببساطة عن عدم التأقلم Deconditioning. واقترحت الدراسات على النوم إن اضطرابات النوم العميق (المرحلة الرابعة) بما يسمى الاقتحام. ألفا - a Intusion (النمط الكهربائي الدماغي الطبيعي للاستيقاظ) ربما يلعب دوراً مسبباً. لكن وجد هذا في اضطرابات آخرى فيما بعد وهذا يشير إلى انه تأثير اكثر من سبب. وإن عدداً من دراسات أخرى اقترحت إمكانية حدوث نقص وظيفة في المحور الكظري النخامي الوطائي في متلازمة الألم الليفي العضلي، وبالرغم من عدم التأكد من أن هذه التغيرات هي ناجمة عن هذا المرض أو مسببة له. وقد ربطت هذه المتلازمة لفترة طويلة الاضطرابات النفسية. وإن معظم الدراسات قد أثبتت معدلات عالية من الاكتئاب الكبير والتي تتراوح بين 34-71٪ وتسبب عالية من الشقيقة ومتلازمة الكولون المتهيج واضطرابات الهلع قد ترافقت أيضاً مع متلازمة الألم الليفي العضلي وهذا يقترح أن الألم الليفي العضلي قد يكون جزء الاضطرابات الشعورية.

## التظاهرات السريرية والتشخيص التفريقي

إن التظاهرات السرية لتناذر الألم الليفي العضلي هي بالبداية المخاتلة للألم العضلي الهيكلي المزمن المنتشر المترافق بشكل وصفي مع الاعياء واضطرابات النوم. ويظهر الفحص السريري فحص عضلي هيكلي طبيعي بدون تشوه أو التهاب أغشية زليلية وهناك مضض واسع الانتشار في أماكن الاندخالات الوترية (مشيرة إلى انخفاض عام في عتبة الألم) وقد نشرت الجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل نتائج دراسات عديدة المراكز للتعرف على معايير التصنيف السريري لمتلازمة الألم الليفي العضلي والتي أظهرت حساسية ونوعية عالية (جدول 88-4). وإن هذه المعايير قد سهلت الدراسات المعتمدة على الناس والتي تشير إلى متلازمة الألم الليفي العضلي يصيب حوالي 2٪ من الناس و7٪ من النساء وحوالي 10٪ من المرضى المدروسين كان معقدين

الجدول 88-3. المعايير التصنيفية للجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل لتناذر الألم الليفي العضلي

لأجل أغراض تصنيفية يقال أنه عند المريض ألم ليفي عضلي إذا تحقق المعياران التاليان:

1. قصة ألم مزمن معمم يعتبر الألم معمماً عندما يوجد أعلى وأسفل الخصر في كلا الجانبين من الجسم والمزمن يعرف على أنه أكثر من مدة 3 أشهر.
2. الألم في 11 من 18 نقطة بالفحص الإصبعي الناحية القفوية، أسفل الرقبة، لية المحرفة، فوق الشوكة، الضلع الثاني، اللقمة الوحشية، الألية، المدور الكبير، الركبة

لدراجات مختلفة حسن أعراضها. ولذلك فإن التأثير الاقتصادي عالي ويبدو أن انتشار الألم الليفي العضلي متشابهاً للمجموعات العرقية المختلفة.

وحوالي ثلث المرضى يتعرضون إلى حادثة رضية سابقة وذلك كمحرض لظهور الأعراض وثلث المرضى يقولون بسابقة فيروسية وثلث المرضى لا يوجد عندهم محرض واضح. وقد وصف مجموعة مختلفة من التظاهرات الأقل نوعية وتتضمن التظاهرات العصبية مع خدر في توزع غير قطاعي جلدي وتظاهرات مفصلية أكثر منها آلام عضلية وتظاهرات هيكلية محورية (مشابهة لأمراض الأقراص الفقرية التنكسية). والكثير من المرضى خضعوا لفحوص تشخيصية غازية وفي بعض الحالات تم إجراء مداخلات غير مناسبة مثل تحرير النفق الرسغي أو استئصال الصفائح الفقرية القطنية أو الرقبية. ومن الحالات التي يجب أن توضع في التشخيص التفريق لتلازمة الألم الليفي العضلي: الألم العضلي التعدد الرثوي Polymyalgia وقصور الدرق، التهاب عضلات عديدة والذئبة الحمامية الجهازية المبكرة أو التهاب المفاصل الرثواني وبشكل عام، فإن الأعراض التي تتظاهر لعدة أشهر أو سنوات بدون أي دليل على علامات أو أعراض أخرى بمرض نسيج ضام أخرى يجعل التشاخيص الأخرى قليلة الاحتمال وتكون عادة الدراسات المخبرية والشعاعية طبيعية عند مرضى متلازمة الألم الليفي العضلي. وإن استبعاد الحالات الأخرى مثل داء التنكسي والتهاب المفاصل الرثوي أو الذئبة الحمامية الجهازية بالتصوير الشعاعي وسرعة التثفل ومقايسة العامل الرثواني والأضداد المضادة للنوى وإن الاختبارات الأخرى لم تعد ضرورية لتشخيص تناذر الألم العضلي والذي يجب تشخيصه على أساس المعاييري الإيجابية.

## المعالجة

إن علاج هذه المتلازمة يتضمن التطمين على أن هذه الحالة هي عبارة عن حال غير مترقية أو مهددة للحياة. وإن المشاركة بين وسائل العلاج بما يتضمن الوسائل الدوائية والجسدية مفيد عند معظم المرضى. وقد أظهر العلاج الدوائي انه مفيد على المدى القريب وفي دراستين بمساعدة الدواء الوهم وأدوية Amitriptyline و Cyclobenzaprine. وإن الجرعات المنخفضة من هذه الأدوية (10-30مغ من Amitriptyline و10-30مغ من Cyclobenzaprine) فعالة بشكل متوسط وجيدة التحمل.

وقد أظهرت الدراسات أن مضادات الاكتئاب الحديثة لصنف مثبطات قبط السيروتونين فعالة أيضاً خاصة عند المشاركة مع الجرعات المنخفضة في مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. ويجب أن يشجع المرضى أحياناً أن يأخذوا دوراً فعالاً في التعامل مع حالاتهم ويجب عليهم عند الإمكان البدء ببرنامج تمارين رياضية منخفضة المستوى مترقية لتحسين القوى العضلية والشعور بالصحة. وإن المقاربة المشاركة فعالة عند معظم المرضى في شفاء الأعراض بالرغم من أن القلة من المرضى يحتاجون لوسائل المعالجة المركزة مثل الإحالة إلى مركز العناية بالآلام أو الأمراض النفسية.

# الفصل 89 XV

# التظاهرات المفصلية لأمراض الجهازية

هنالك العديد من الأمراض الجهازية لها تظاهرات عضلية هيكلية. وهنا نعرض التظاهرات الشائعة وربما الدليل للتشخيص الباكر والعلاج لهذه الاضطرابات (جدول 89-1).

## التناذرات الرثوية المترافقة مع الخباثات

### الاعتلال العظمي المفصلي الضخامي

إن هذا الاضطراب (HOA) هو عبارة عن شكل من أشكال التهاب سمحاق العظام الطويلة المترافق مع التبقرط في أصابع اليد والقدم، وحوالي 90٪ من الحالات تترافق مع سرطان الرئة ومن الاضطراب الأخرى المترافقة مع (HOA) التليف الكيسسي، تليف الرئة، انتان رئوي مزمن ونواسير وريدية شريانية رئوية والميزوتليوما وأمراض القلب الولادية وتشمع الكبد والداء المعوي الالتهابي. وإن تبقرط الأصابع المعزول (تشوه انتفاخي للنهاية البعيدة للإصبع مع فقدان الزاوية الطبيعية بين الظفر وسرير الظفر) يترافق مع أمراض رئوية جنبية في حوالي 80٪ من الحالات وفقط نسبة قليلة من المرضى تبين أنهم مصابين بسرطان الرئة وإن التبقرط المزمن لم يظهر أنه يؤدي إلى تطور HOA ومن اكثر العظام الطويلة إصابة بـ HOA هي أقصى الفخذ والظنبوب والكعبرة. وإن الآلية الإمراضية غير معروفة وفهمها معقد بسبب اختلاف الحالات التي تترافق مع HOA وإن زيادة الجريان الدموي إلى العظام والنسج الضامة المحيطية هي موجودة وصفية وربما تكون ناجمة عن آلية خلطية أو عصبية.

وإن اعتلال العظام الضخامي يؤدي إلى آلام عظمية ومفصلية مع تورم ينجم عن التهاب السمحاق حول المفصلي. وتبدو المفاصل متورمة بدون تنمي زليلي أو التهاب وتكون سوائل المفصل غير التهابية. ومن المظاهر الشعاعية التهاب السمحاق مع تشكل عظمي سمحاقي جديد خاصة على طول الأرباع القاصية و/أو الدانية في العظام الطويلة وهي مشخصة ويتضمن العلاج علاج بسبب HOA.

### الابيضاض واللمفوما

قد يشابه الابيضاض العديد من التناذرات الرثوية، ذلك بإحداثها التهاب الأغشية الزليلة أو الألم العظمي الناجم عن الغزو المباشر للأغشية الزليلة أو التمدد النقوي. وحوالي 6٪ من المرضى البالغين المصابين بالابيضاض يتظاهرون بتظاهرات رثوية والتي تسبق تشخيص الابيضاض بحوالي 3أشهر وسطياً. ومن بين أكثر التظاهرات شيوعاً هو الالتهاب قليل المفاصل كبير المفاصل غير متناظر ويترافق عادة مع ألم أسفل الظهر. وحوالي 60٪ من الأطفال المصابين بالابيضاض الحاد يتظاهرون إما بالتهاب مفصل وحيد أو عديد. وبالرغم من أن اللمفوما تترافق عادة مع آفات عظمية فإن التهاب المفاصل هو تظاهرة نادرة وإن ترافق الألم العظمي الليلي والاضطرابات الدموية والمظاهر الشعاعية مثل ارتفاع السمحاق يجب أن يقترح احتمالية الابيضاض وإن علاج الابيضاض عادة يؤدي إلى شفاء المظاهر العضلية الهيكلية.

### التهاب المفاصل العديد السرطاني

في حالات نادرة قد تترافق الكارسينوما الانتقالية أو الخفية مع التهاب مفاصل عديد والتي لا تنجم حقيقة عن الارتشاح المباشر للورم بالغشاء الزليل. ويكون العمر عادة في الستينات ولا يوجد تأهب جنسي وتسيطر هنا الخباثات غير الصدرية. ويتضمن التشخيص التفريقي (HOA). التهاب المفاصل الرثواني. الألم العضلي العديد الرثوي. وإن علاج الخباثات المسببة تؤدي إلى شفاء التهاب المفاصل.

## الاضطرابات الدموية

### الناعور

إن التدمي المفصلي Hemarthrosis هو من أشيع الاختلاطات النزفية للناعور B (عوز العامل التاسع) وتحدث في حوالي ثلثي المرضى. وق تحدث عفوياً أو كنتيجة لرض صغير وإن تكررها والعمر عند بدايتها يتعلقان بمستوى العوز في عامل التخثر. ومن أكثر التظاهرات شيوعاً التورم المؤلم في الركبتين والمرفقين والكاحلين. وتحدث أيضاً الاعتلال المفصلي مع التهاب زليلي ربما كنتيجة لتسربات الحديد الزائدة في الغشاء الزليلي أو الغضروفي وإن الموجودات الشعاعية هي تلك المتعلقة بأمراض المفاصل التنكسية مع تضيق المسافة المفصلية والتصلب تحت الغضروفي وتشكل الكيسات. وتتضمن المعالجة الإعطاء السريع للعامل الثامن أو التاسع المركزي أو الأشكال المأشوبة والحقن الستيروئيدي داخل

| الجدول 89-1. الحالات الجهازية المترافقة مع تظاهر رثوية |
| --- |
| **الاضطرابات الخبيثة** |
| اعتلال المفاصل والعظام الضخامي |
| اللمفوما |
| الابيضاض |
| التهاب عديد المفاصل السرطانية |
| **الاضطرابات الدموية** |
| الناعور |
| داء الخلايا المنجلية |
| التلاسيميا |
| الورم النقوي المتعدد |
| الداء النشواني |
| **الاضطرابات الهضمية** |
| اعتلال المفاصل الفقارية |
| داء Whipple |
| الصباغ الدموي |
| التشمع الصفراوي البدئي |
| **الاضطرابات الغدية** |
| الداء السكري |
| قصور الدرق |
| فرط نشاط الدرق |
| فرط نشاط جارات الدرق |
| أسباب أخرى |
| الغرناوية |

المفصل ووضع الثلج موضعياً والراحة والمعالجة الفيزيائية. ويستطب البزل إذا اشتبه فقط بانتان أو إذا كان المفصل متوتر بشكل غير عادي ويكون ذلك فقط بعد معاوضة العامل الثامن. ولا يوجد دليل يقترح أن الوقاية من النزف الحاد قد ينقص من نسبة حدوث التهاب الأغشية الزليلة المزمن وأذية المفاصل المستقبلة.

## أمراض الدم المنجلية

من بين اعتلالات الهيموغلوبين المنجلية فإن كل من فقر الدم المنجلي (SS). والتلاسيميابيتا المنجلية، وداء S التلاسيميا المنجلية SC)C)، وداء D المنجلي (SD) يترافق مع اختلاطات عضلية هيكلية والتي تتضمن هجمات الألم واعتلالات المفاصل والتهاب الأصابع والتنخر العظمي وذات العظم والنقي والنقرس. وإن هجمات المنجلية هي من بين أشيع المظاهر العضلية الهيكلية والتي تؤدي إلى ألم في الصدر والظهر والمفاصل. وإن إصابة المفاصل قد تؤدي إلى التهاب مفاصل مؤلم وخاصة فيا لمفاصل الكبيرة. وإن آلية حدوث الاعتلال المفصلي يعتقد أنه تنجم عن التفاعل المفصلي للاحتشاء العظمي قرب المفصلي أو احتشاء الغشاء الزليلي. وتكون السوائل الزليلة غير التهابية. وينجم التهاب الإصبع عن الانسداد الوعائي من العظام ويمكن أن تحدث عند الأطفال الصغار مؤدياً إلى وذمة غير انطباعية مؤلمة حادة في القدمين. وإن التنخر العظمي لرأس الفخذ أو الكتف قد ينجم أيضاً عن الهجمات المنجلية المتكررة وهو أكثر شيوعاً في داء (SS) وإن زيادة نسبة حدوث ذات العظم والنقي ترافقت مع داء الخلايا المنجلية وتكون السالمونيلا هي العينة الممرضة الأكثر شيوعاً لأن تعزل في حال ذات العظم والنقي.

وينجم النقرس افتراضاً عن زيادة تهدم النقي وإنتاج البولات وهو اختلاط غير شائع لأمراض الخلايا المنجلية.

## التلاسيميا

إن التلاسيميا بيتا - الكبرى (والتي تعرض أيضاً بفقر دم Cooley) هي من بين أشد أشكال فقر الدم الانحلالي وقد يؤدي إلى تظاهرات عضلية هيكلية بسبب التحدد المهم لنقي العظم المنتج للكريات الحمر. وهذا يتضمن هشاشة العظام والكسور المرضية والتشوهات المشاشية. وإن التلاسيميا الصغرى تترافق مع التهابات مفصلية غير التهابية ربما كنتيجة أيضاً للتفاعل المفصلي للتمدد النقوي المزمن.

## الورم النقوي المتعدد والداء النشواني

إن الورم النقوي المتعدد هو من بين أشيع الحثول في الخلايا البلاسمية ويترافق عادة مع تظاهرات عضلية هيكلية والتي تتضمن الألم العظمي الناجم عن آفات عظمية منحلة وكسور إمراضية وهشاشة عظام. وإن تشخيص الورم النقوي المعتدد يجب أن يفكر في أي من هذه المجموعات السريرية ويؤكد بوجود اعتلال غاما وحيد النسيلة وصفائح من الخلايا البلاسمية التشوئية غيرا لناضجة في خزعة نقي العظم. وإن الداء النشواني ذو النمط الأولي (AL) يترافق مع 15٪ من حالات الورم النقوي وأيضاً يحدث النشواني الأولي (AL) بدون تنمي واضح في الخلايا البلاسمية في خزعة النقي لكنه يوجد عند المرضى أدلة على مثل الخلايا المصورة اعتماداً على وجود الاعتلال غاما وحيد النسيلة في المصل. وينتج الداء النشاني AL عندما يترسب البروتين النشواني. المكون من لييفات مجهرية الناتجة عن السلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة، في آعضاء مثل الكلى والقلب والأعصاب المحيطية والسبيل الهضمي. يجب اعتباره في التشخيص التفريقي عند الأشخاص فوق الـ 40 والذين يعانون من المتلازمة النفروزية وقصور القلب الغير مفسر واعتلال الأعصاب الذاتي وضخامة الكبد. وبشكل غير شائع فإن الارتشاحات المفصلية النشوانية تؤدي إلى اعتلال مفاصل عديدة صغيرة متناظرة بشكل يشبه الرثياني. وأحياناً فإن الارتشاحات الواضحة لمفاصل الكتف مع ترسبات نشوانية تؤدي إلى تشوه النسج الرخوة للمفصل العضدي الكتفي سمي بعلامة (وسادة الكتفـsHOULDER Pad). وإن تشخيص هذا الشكل من الداء النشواني هو سهل للغاية برشاقة الوسادة الشحمية البطنية مع إظهار التألق الكاسر للضوء التفاحي الأخضر بملون أحمر الكونغو وإن العلاج المثالي للنشواني حالياً يتضمن جرعات عالية من المعالجة الكيماوية مع زرع الخلايا الحذعية.

وهناك ثلاثة أشكال جهازية أخرى للداء النشواني: الثانوي (AA)، النشواني العائلي الوراثي (FAP)، النشواني المترافق مع Microglubulin (B2M) B2 وإن النشواني الثانوي هو اختلاط نادر للحالات الالتهابية المزمنة مثل الداء الرثياني والداء المعوي الالتهابي أو حمى البحر المتوسط العائلية. وقد ترافق أشكال اثنانية مزمنة مع

النشواني مثل الجذام السل وذات العظم والنقي. وإن ألياف النشواني تشتق من بروتين النشواني A وهو ناجم عن تفاعل الطور الحاد، ويتظاهر المرض عادة كبيلة بروتينية وكأعراض هضمية بسبب الارتشاح في الكلية أو الجهاز الهضمي. ويتطلب التشخيص عادة الخزعة العضوية لأن حساسية رشافة الوسادة الشحمية البطنية تعتبر أقل في حالة النشواني AA مما هي عليه في الشكل AL. وتتضمن المعالجة علاج الاضطراب المسبب المؤدي إلى العملية الالتهابية المزمنة.

وإن الشكل العائلي من النشواني هو الشكل الأقل شيوعاً من النشواني، وهو مرض سائد جسمي نادر ينجم عن طفرة وحدية النقطة في المورثة المشفرة Ttransthyrctin وهو البروتين الناقل للهرمونات الدرقية. ويتركب Transthyretin بشكل أساسي في الكبد وإن ألياف النشواني في هذا الاضطراب تتألف من قطع Transthyretin المطفر والذي يكون له القابلية لتشكيل الألياف النشواني. ويتظاهر المرض بشكل وصفي كالاعتلال عصبي محوري و/أو جذري في أواخر الحياة. ولرشافة الوسادة الشحمية حساسية عالية في تشخيص هذا النمط من النشواني. وتقترح الدراسات أن المعالجة المثالية تتضمن زرع الكبد سوي الوضع والذي تمنع الإنتاج الزائد من Transthyretin المطفر.

وإن النشواني المترافق مع B2- Microglobulin يحدث دائماً في مرضى التحال الدموي طويل الأمد وهذا المرض يتظاهر بشكل وصفي بتناذر النفق الرسغي والترسبات على الوتر العاطف في اليدين أو في مدورات الكتف وقد وصف أيضاً توضعات عظمية كيسية في العظام الرسغية والوركين والأكتاف والعمود الرقبي. وإن الآلية الإمراضية في هذا النوع غير مفهومة بشكل كامل لكنها بدورها قد تكون نتيجة لاضطراب التحال البروتيني B2- Microglobulin في التحال الدموي طويل الأمد. وتتضمن المعالجة الوسائل الفيزيائية مثل تجبير Splinting متلازمة النفق الرسغي والمعالجة الفيزيائية في إصابات الكتف. وقد تساعد أيضاً مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في شفاء الأعراض وإن الاستئصال الجراحي للتوضعات الكتفية أو الرسغية قد تكون مستطبة. وإن زرع الكلية هو الطريقة الأكثر فعالية لمنع تطور المرض.

## الأمراض الهضمية

### داء ويبل

إن داء ويبل هو مرض نادر، عديد الأجهزة يصيب الأشخاص في أواسط العمر إلى متقدمي العمر ويتميز بوجود الحمى والألم البطني والإسهال الدهني مع فقدان الوزن والاعتلال اللمفي والتهاب المفاصل ويعتقد أن هذا المرض ينجم عن الانتان بـ Tropheryma. وقد تحدث أيضاً المصليات المتعدد، ونقص الضغط الشرياني وفرط التصبغ والتظاهرات العصبية المختلفة التي تتضمن تغيرات الشخصية وفقدان الذاكرة والعته والخزل التشنجي Paraparesis ويمكن كشف DNA العضوية في خزعة العفج. وقد استخدمت الخزعة لفترة طويلة لتحري العضويات القابلة للزرع في الخلايا الناسجة للصفيحة الخصاة والتي تظهر اندخالات داخل السيتوبلازما من مواد حبيبية غير منتظمة والتي تكون إيجابية في التلوين شيف الدوري. وهذه الموجودة الأخيرة غير نوعية في داء ويبل ولذلك تفاعل سلسلة البوليمراز لتحري DNA العضوية هو تقنية مفضلة حالياً لوضع التشخيص.

وإن التهاب المفاصل في داء ويبل يحدث في 60-90٪ من المرضى وبشكل تقليدي فإن التهاب المفاصل يكون متقطع مهاجر قليل المفاصل يدوم من عدة ساعات إلى أيام مع الشفاء العفوي وبعض المرضى عندهم آلام مفصلية فقط بينما الآخرون يعانون من التهاب عديد المفاصل Florid Polyarthritis مع نسبة عالية من الخلايا وحيدة النواة. وتتألف المعالجة من المعالجة بالصادات Tetracycline والذي يؤدي إلى شفاء تام خلال أسبوع إلى شهر.

### الصباغ الدموي

إن الصباغ الدموي الوراثي هو اضطراب جسمي متنحي يترافق مع زيادة في امتصاص الحديد وترسبه والذي يؤدي عبر الهيموسدرين Hemosiderin إلى أذية جهازية متعددو وإن الصباغ الدموي هو من بين أشيع الأمراض الوراثية الشائعة بين الأوروبيون مع نسبة حدوث في متماثلي الأمشاج 0.3 إلى 0.5٪ ومتخالفي الأمشاج 6.7 إلى 10٪ و90٪ من المرضى المصابين بالصباغ الدموي الوراثي والبيض يكون متماثلي الأمشاج لنفس التطفر (C282 Y) من مورثة HFE. وإن بروتين HFE تشكل معقدات مستقبل Transferrin والتي تعتبر هامة لنقل الحديد وإن التطفر في HFE ينقص من الولع بالمستقبل ويؤدي إلى اضطراب نقل الحديد ويؤدي هذا إلى فرط حمل الحديد.

وإن المظاهر السريرية التقليدية للصباغ الدموي تتضمن التشمع الكبدي واعتلال القلب والداء السكري وقصور النخامة والتصبغات الجلدية ومتلازمة sicca. وإن الاعتلال المفصلي المتناظر للمفاصل السنعية السلامية الثاني والثالث هو اختلاط يؤدي لاضطراب الوظيفة وتحدث عند حوالي 50٪ من المرضى. وإن التظاهرات الشعاعية مشابهة للداء التنكسي (انظر المقطع 87) وتتضمن عادة الكلاس الغضروفي. وأحياناً تسيطر الهجمات النقرسية الكاذبة على الصورة السريرية. وإن الداء الشبيه بالداء التنكسي الذي يحدث في الأشخاص في وسط العمر مع إصابة المفاصل السنعية السلامية يجب أن تشير إلى احتمالية الإصابة بالهيموكروماتوز وسابقاً كان يقترح التشخيص بالمستويات المصلية العالية للحديد والفريتين Ferritin والترانسفرين ويؤكد بخزعة الكبد، ويمكن وضع التشخيص بالتعرف على متتالية المورثة المطفرة من DNA المأخوذة من الدم المحيطي.

### التشمع الصفراوي البدئي

إن التشمع الصفراوي البدئي هو مرض الأقنية بالصفراوية داخل الكبد والتي تترافق عادة مع اضطرابات أخرى يفترض أنها مناعية ذاتية وتتضمن الصلابة الجلدية المحدودة (انظر المقطع 82)ن والداء الريثاني (انظر المقطع 78)، تناذر Sjogren (انظر المقطع 84). والتهاب الدرق المناعي الذاتي والحماض النيبي الكلوي. وإن 90٪ من المرضى عندهم أضداد ومضادة للمتقدات من نوع IgG والتي تكون نادرة في

الأشكال الأخرى من الأمراض الكبدي. وحوالي 50٪ من المرضى المصابين بالتشمع الصفراوي البدئي عندهم تناذر Sjogren ثانوي والذي يمثل أكثر الأمراض الرثوية شيوعاً المترافقة مع التشمع الصفراوي البدئي. ومن المضاعفات العضلية الهيكلية الأخرى: (1) تلين العظام الناجم عن نقص امتصاص الفيتامين D. (2) هشاشة العظام المتسارعة، ويجب أن يشتبه تشخيص التشمع الصفراوي البدئي عند مرضى الحكة غير المفسرة أو ارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية. وإن اختبار الأضداد للمتقدرات الإيجابي يعطي دليلاً قوياً والذي يجب أن يؤكد بالخزعة الكبدية.

# الاضطرابات الغدية

## الداء السكري

هناك العديد من الاختلاطات العضلية الهيكلية للداء السكري (الجدول 89-2) ومن بين أكثر الاختلاطات شيوعاً ما يسمى (متلازمة اليد المثيبة) والتي تتميز بتمسك الجلد في الداء السكري نمط 1و2 طويل الأمد. وأحياناً قد تتظاهر قبل كشف الداء السكري وقد تخلفه ارتباكاً مع صلابة الأصابع بصلابة الجلد ذات المظهر المشابه ويتقد أن هذه التغيرات تنجم عن زيادة في الكحول السكري مثل السوربيتول Sorbitol مؤدياً إلى زيادة المحتوى المائي في الجلد مؤدياً إلى زيادة اليبوسة. وإن التقفعات المفصلية Contractures، والتقفعات في الوتر العاطف، (متضمناً Dupuytren) والتمسك يؤدي إلى حالة تسمى اعتلال مفاصل اليد Cgiroarthropathy أو متلازمة تحدد الحركة المفصلية ويظهر أن متعلقة بمدة الداء السكري، وبالرغم أنها اكثر شيوعاً في الأصابع فيمكن أن تحدث في الأكتاف.

وقد يحدث اعتلال المفاصل العصبي أو الاعتلال المفصلي لـ Charcot في اعتلالات الأعصاب ولكنه أكثر شيوعاً مع الداء السكري. والمفاصل المشطية السلامية هي الأكثر إصابة وإن الرض مع اضطراب حس الألم والحس العميق هي بين أكثر عوامل الخطورة في منشأ اعتلال المفاصل وإن أكثر التظاهرات الشعاعية هي تورم القد مع ألم خفيف أو تورم وأن العلاقات الشعاعية المميزة تتضمن ما يسمى بمظهر حلوى المصاص. وتتضمن المعالجة عدم حمل الأوزان والتي تؤدي إلى التصاق المفاصل المصابة.

الجدول 89-1. الحالات الجهازية المترافقة مع تظاهر رثوية.

| المرض الغدي | التظاهرات العضلية الهيكلية |
|---|---|
| الداء السكري | متلازمة النفق الرسغي |
| | اعتلال المفاصل لـ Charcot |
| | التهاب المحفظة اللاصق |
| | متلازمة تحدد حركة المفصل |
| | الضمور العضلي السكري |
| | الاحتشاء العضلي السكري |
| قصور الدرق | الاعتلال العضلي الداني |
| | ألم المفاصل |
| | الانصباب المفصلي |
| | متلازمة النفق الرسغي |
| | الكلاس الغضروفي |
| فرط نشاط الدرق | الاعتلال العضلي |
| | ترقق العظام |
| | Thyroid Acropachy |
| فرط نشاط جارات الدرق | الاعتلال العضلي |
| | الآلام المفصلية |
| | التهاب المفاصل التنخري |
| | الكلاس الغضروفي |
| ضخامة النهايات | متلازمة النفق الرسغي |
| | الاعتلال العضلي |
| | ظاهرة رينو |
| | ألم الظهر |
| | داء تنكس باكر |
| متلازمة كوشينغ | الاعتلال العضلي |
| | هشاشة العظام |
| | النخرة الجافة |

## قصور الدرق

حوالي ثلث المرضى المصابين بقصور الدرق الشديد يتظاهرون بموجات عضلية هيكلة موضوعية. وإن الإصابة المميزة تتضمن تظاهرات شبه التهاب المفاصل الرثوانية تصيب خاصة المفاصل الكبيرة. وقد يصاب الرسغ والمفاصل السنعية السلامية والمفاصل بين السلامية القريبة، وتتظاهر بألم المفاصل واليبوسة والمساكة الزليلية الواضحة. ويكون السائل الزليلي غير التهابي بشكل عام. وقد يكون النقرس الكاذب أيضاً التظاهرة الأساسية لقصور الدرق. وإن الاعتلال العضلي خاصة الداني الشائع في قصور الدرق وعادة تترافق مع ارتفاع في مستويات CPK. وإن خزعة العضلة تظهر ضموراً في النمط الثاني من الألياف لكن بدون التهاب. وإن معاوضة الدرق يؤدي إلى تحسن تدريجي في كل من اعتلال المفاصل واعتلال العضلات في قصور الدرق.

## فرط نشاط الدرق

هناك أربعة تظاهرات رثوية أساسية تحدث في الانسمام الدرقي هي اعتلال العضلي الداني، التهاب ما حول المفصل الكتفي، وAcropachy (تسمك الجلد مع تشكل عظمي سمحاقي جديد) وهشاشة العظام وإن الاعتلال العضلي شائع وتحدث في 70٪ من مرضى فرط نشاط الدرق لكن من النادر أن يكون التظاهرة الأساسية، وإن التهاب ما حول المفصل التفي (خاصة ثنائي الجانب) تحدث في حوالي 10٪ من المرضى. وإن Acropachy تتألف من التبقرط وتورم النسج الرخوي في اليدين والقدمين، وتظهر الدراسات الشعاعية تشكل العظام السنعية الثاني والثالث وإن هشاشة العظام تنج عن زيادة هدم العظم التي ترافق حالة فرط النشاط الدرقي.

## فرط نشاط جارات الدرق

إن التظاهرات العضلية الهيكلية شائعة في فرط نشاط جارات الدر وتكون التظاهرة الأولية في حوالي 15٪ من المرضى. وإن النقرس الكاذب هو أشيع الاختلاطات الرثوية ويحدث في حوالي 10٪ من المرضى المصابين بفرط نشاط جارات الدرق. وبالرغم من ظهور التبدلات الشعاعية في أكثر من 40٪ من الحالات. وقد وصف أيضاً الداء الشبيه بالداء الريثاني مع إصابة الركبة والمعصم واليدين والكتف والكتف وحدوث التخثرات الشعاعية. وبعكس الداء الريثاني لا يحدث تنمي الأغشية الزليلة ويبقى الفراغ العضلي سليم وتكون التآكلات على الجانب الزندي مميزة ومعاكسة للداء الريثاني والتي تحدث على الجانب الكعبري.

وإن فرك نشاط جارات الدرق الثانوي شائع في قصور الكلية المزمن وهو جزء من الحثل العظمي الكلوي وإن المظاهرة العضلية الهيكلية مشابهة لتلك المشروحة سابقاً.

## الغرناوية

إن الغرناوية هو اضطراب التهابي عديد الأجهزة يتظاهر بتشكل الحبيبومات غير المتجبنة. وقد تترافق مع تظاهرات رثوية حادة أو مزمنة. وتعرف المتلازمة الحاد بمتلازمة Lofgren ويتألف من الثلاثية الكلاسيكية من الاعتلال اللمفي في السرة الرئوية الحمامى العقدة والتهاب المفاصل. وتحدث في حوالي 15٪ من أولئك الذين يتظاهرون بالغرناوية وإن التهاب المفاصل عادة متناظراً وهاجر وعادة يصيب الكاحلين بالرغم انه قد يكون من الصعوبة تميزه عن الحمامى العقدة والتهاب ما حول المفصل في الكاحل ويكون الانصباب المفصلي غير التهابي بشكل وضعي. وإن التهاب المفاصل يكون غير مشوه، غير تآكلي ومحدد لذاته ولا يستمر عادة لأكثر من 3-4 أشهر. وإن التظاهرات غير المفصلية لمتلازمة Lofgren لها إنذار ممتاز أيضاً.

وإن الاعتلال المفصلي المزمن الذي يصيب الركبة والكاحل والمرفق تحدث بشكل أقل ويترافق عادة مع مرض جهازي فعال. ويشيع حدوث التمسك الزليلي والانصباب وقد تظهر الخزعة الزليلية الحبيبومات الوصفية غير المتجبنة. وإن علاج المفاصل الغرناوي الحاد يتضمن استخدام الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية أو أحياناً الستيروئيدات قصيرة الأمد. وإن علاج اعتلال المفاصل يعتمد على شدة التظاهرات خارج المفصلية والتي ترافقها عادة، وتحتاج إلى الستيروئيدات القشرية عادة للتحكم بالمرض الجهازي.

القسم XVI

# الأمراض الخمجية





الفصل 90

# العضويات التي تخمج الإنسان

أن الأمراض التي تصيب الإنسان، والتي يكون معظمها قابلاً للشفاء و الوقاية يكون سببها عوامل خمجية. إن الأمراض الخمجية التي تثير انتباه الأطباء والناس تتبدل بشكل دوري. مثلاً من السفلس إلى السل إلى الإيدز. لكن تبقى تحديات التعامل مع هذه القضايا على حالها. ويوفر فهم الأمراض الخمجية بالنسبة للطالب تبصراً واسعاً في الطب بشكل عام. ويبقى القول المأثور عن أوسلر (مع بعض التحديث): من يعرف السفلس (وحالياً الإيدز) يعرف الطب.

## الفيروسات

تسبب الفيروسات طيفاً واسعاً من الأمراض السريرية. يتكون الفيروس من DNA أو RNA (وفي بعض الحالات كلاهما) مغلفاً ضمن محفظة نووية بروتينية. يمكن للمحفظة النووية Nucleacapsid أن تتغطى بغلاف مؤلف من غليكوبروتينات وليبيدات. يمكن للمورثات الفيروسية أن ترمز فقط لعدد محدد من البروتينات، ولا تملك الفيروسات أي آلية استقلابية. فهي معتمدة بشكل كامل على خلايا المضيف من أجل تركيب البروتينات والتكاثر فهي بذلك طفيليات داخل خلوية مجبرة. تعتمد بعض الفيروسات على فيروسات أخرى كي تحدث خمجاً فعالاً. ومثال ذلك العامل دلتا والذي يحدث المرض فقط بوجود التهاب كبد بائي. يجب على جميع الفيروسات الارتباط بالمستقبلات الموجودة على خلايا المضيف والدخول إلى الخلية عبر آليات منها: الالتقام الخلوي المتواسط بالمستقبلات، الاندماج والاحتشاء الخلوي. يفقد الفيروس غلافه عندما يصبح داخل الخلية متيحاً لحمضه النووي الفرصة لاستعمال الآلية الخلوية لخلايا المضيف كي يتكاثر (خمج فعال) أو يندمج مع خلية المضيف (خمج كامن). تسبب بعض الفيروسات مثل فيروس الانفلونزا المرض عن طريق انحلال الخلايا المخموجة، أما الفيروسات الأخرى مثل فيروس التهاب الكبد البائي HBV فلا يسبب تخرب الخلية بشكل مباشر بل قد تصيب الاستجابات المناعية للمضيف في الآلية الإمراضية للمرض. أما باقي الفيروسات مثل فيروس HTLV1 (الفيروس البشري الأليف للخلايا التائية نمط I) فإنها تحرض التحول الورمي للخلايا المخموجة.

لقد طورت الفيروسات آليات متعددة لكي تتجنب آليات دفاع المضيف. ومن خلال تضاعفها ضمن خلايا المضيف، تستطيع الفيروسات تجنب الأجسام الضدية المعدلة ودفاعات المضيف الأخرى خارج خلوية. يمكن لبعض الفيروسات أن تنتشر إلى الخلايا غير المخموجة عبر جسور بين خلوية. وتكون بعض الفيروسات الأخرى وخاصة مجموعة الحلأ وفيروس عوز المناعة الإنساني HIV قادرة على البقة بدون تضاعف وبشكل استقلابي غير فعال ضمن خلايا المضيف لفترات طويلة. تكون فيروسات الانفلونزا قادرة على إعادة ترتيب المورثات بشكل كبير مؤدية بذلك إلى تبدلات مهمة في بيئة المستضدات السطحية، وهذا ما يسمح للسلالات الجديدة أن تتجنب استجابات الأجسام الضدية للمضيف والتي كانت موجهة نحو السلالات الآبكر.

يمكن لبعض الفيروسات عند خروجها من الخلية المضيفة خلال الخمج الفعال، أن تحمل المستضدات الخاصة بالخلية المضيفة، وهي بذلك تتزود بآلية فعالة أخرى لتجنب دفاعات المضيف، وتسبب الفيروسات الأخرى مثل فيروس الـ HIV خللاً عميقاً في مناعة المضيف وبذلك تشل دفاعات المضيف.

## البريون Prions

البريون Prions هي بروتينات، ولو لم تكن كاملة، كبيرة ويعتقد أنها مسؤولة عن عدد من الأمراض العصبية المميتة بشكل متقدم عند الإنسان، مثل الـ Kuru وَ(creutzfelt-Jakob-disease (CJD، والأرق المميت الأسري، وأمراض حيوانية مثل scrapie والاعتلال الدماغي اسفنجي الشكل البقري (مرض جنون البقر). بخلاف العوامل القابلة للنقل الأخرى المدروسة، في هذا الفصل، فإن البريون يشفر encoded بمورثات الثوي، رغم أن بعض أمراض البريون (مثل CJD العائلي) موروثة، والبعض الآخر مثل kuru وَCJD المتنوع الجديد، مكتسبة عبر استهلاك النسيج العصبي المخموج.لا يوجد معالجة معروفة لمثل هذه الاضطرابات.

## الجراثيم

تشكل الجراثيم مجموعة متباينة بشكل كبير جداً من المتعضيات القادرة بشكل عام على النمو بدون وجود الخلايا، على الرغم من أن بعضها يسبب الأمراض كطفيليات داخل خلوية. توجد طرق متعددة لتميط البكتريا تتضمن الشكل، القدرة على الاحتفاظ بأصبغة معينة، النمو في ظروف فيزيائية مختلفة، القدرة على استقلاب ركائز مختلفة، الحساسية للصادات، ورغم استعمال مجموعة من هذه الطرق لتحديد هوية الجراثيم في المختبرات الطبية الجرثومية، إلا أنه لأغراض التصنيف يعتمد على تشابه نسق الـ DNA.

### المتدثرة

تعتمد المتدثرة أيضاً من الطفيليات داخل الخلوية المجبرة، ولكنها وبخلاف الفيروسات فإنها تحوي دائماً كل من DNA وَRNA، وتنقسم بالانشطار الثنائي (أكثر من كونها تتكاثر بالتجمع) وتستطيع تركيب البروتينات وتحتوي على ريبوزمات، وهي غير قادرة على تركيب الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP. وبذلك فهي تعتمد على القدرة الموجودة في خلايا المضيف كي تستمر بالبقاء إن أنواع المتدثرة الثلاثة التي تسبب

أمراضاً معروفة لدى البشر، هي *المتدثرة التراخومية، المتدثرة الرئوية، والمتدثرة الببغائية*. تسبب *المتدثرة التراخومية* التراخوم، وهو السبب الأكبر للعمى في البلاد النامية، إضافة إلى اضطرابات بولية تناسلية منتقلة بالجنس مثل التهاب الإحليل، التهاب الملحقات والحبيبوم اللمفي الإربي. تشكل *المتدثرة الرئوية* سبباً شائعاً لذات الرئة اللانموذجية، التهاب القصبات، التهاب الجيوب. يمكن *للمتدثرة الببغائية*، والتي تشكل السبب لمرض خمجي شائع عند الطيور، أن تؤدي إلى مرض جهازي خطير مع تظاهرات رئوية واضحة في البشر. تعنو أمراض المتدثرة للتتراسكلينات والصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات.

## الركتسيا Rickettsiae وEhrlichiae

تعتبر الركتسيا أيضاً من العضويات الجرثومية الصغيرة، وهي كالمتدثرة طفيليات داخل خلوية مجبرة. الركتسيا بشكل رئيسي هي عضويات ممرضة للحيوان وتحدث الأمراض عند البشر من خلال لدغة حشرة ناقلة مثل القراد، البرغوث، أو قمل، القارمة. تخمج معظم هذه المتعضيات بشكل خاص الخلايا البطانية الوعائية، وباستثناء الحمى Q وداء إريخ البشري، فإن الطفح المتسبب من التهاب الأوعية يعتبر من التظاهرات البارزة لهذه الأمراض الحموية المعقدة. تعنو هذه المتعضيات للتراسكلينات الكلورام فينكول.

## المفطورات Mycoplasmas

إن المفطورات هي أصغر المتعضيات التي تعيش حرة، وبعكس الفيروسات، المتدثرة والركتسيا يمكن للمفطورات أن تنمو على وسط خال من الخلايا وأن تسبب المرض بدون اختراق الخلية. تملك هذه المفطورات غشاء مثل باقي الجراثيم ولكن بعكس بعض الجراثيم الأخرى فإنها لا تملك جداراً مثل باقي الجراثيم ولكن بعكس بعض الجراثيم الأخرى فإنها لا تملك أي تأثير على المفطورات. هناك 4 أنواع من المفطورات على الأقل تسبب المرض للإنسان. *المفطورات الرئوية* هي العامل المسبب لالتهاب الحنجرة وذات الرئة، بينما تعتبر المفطورات البشرية hominis وureaplasma urealyticum هي عوامل مسببة لمرض الجهاز البولي التناسلي. قد يسبب الأول أيضاً المرض المنتشرة وخمج الجروح، خصوصاً عند الأثوياء مضعفي المناعة، المفطورات حساسة لاريترومايسين، التتراسكلين، أو كليهما.

## الملتويات Spirochetes

الملتويات هي متعضيات رفيعة متحركة حلزونية الشكل لا تشاهد بسهولة بالمجهر الضوئي ما لم تُلون بالفضة أو تفحص عند إنارة ساحة عاتمة. لم يتمكن من زرع الكثير من هذه المتعضيات بعد في وسط صنعي أو في مزرعة خلوية. وتسبب أربع أنواع من الملتويات أمراضاً في البشر تتضمن *أنواع اللولبيات Treponema* العوامل الممرضة المسببة للسفلس، والأمراض اللازهرية المستوطنة الشبيهة بالسفلس مثل داء العليق والداء المبقع (بنتا) والبجل. تتميز هذه الأمراض المسببة باللولبيات بأنها مزمنة ولها فترة كمون طويلة في المضيف. ويكون البنسلين فعالاً ضد *اللولبيات*، وتكون أنواع *البريميات الرقيقة* العوامل المسببة لداء البريميات، وهو داء حموي حاد أو تحت حاد يؤدي أحياناً إلى التهاب سحايا عقيم، يرقان، (وفي بعض الحالات النادرة) قصور كلوي. أنواع *البوريليا Borrelia* وهي ملتويات منتولة بمفصليات الأرجل وهي العوامل المسببة لداء لايم lyme (انظر الفصل 94) والحمى الناكسة. تبقى هذه المتعضيات خلال الفترات اللاحموية الناكسة ضمن خلايا المضيف وتظهر ثانية بمستضدات سطحية معدلة. تسمح هذه التعديلات للجرثومة أن تتجنب الاستجابات المناعية للمضيف وإحداث حمى ناكسة وخمج دم متكرر. تعتبر *الحليزنيات spirilum* الناقصة أحد العوامل المسببة لحمى عضة الجرذ.

## الجراثيم اللاهوائية

اللاهوائيات هي متعضيات لا تستطيع النمو عند وجود ضغط الأوكسجين الجوي. بعضها يموت في تراكيز الأوكسجين الضعيفة جداً، بينما يكون الباقي متحملاً للأوكسجين نسبياً، وكقاعدة عامة، الجراثيم اللاهوائية الممرضة لإنسان لا تكون حساسة للأوكسجين كغير الممرضة. وتكون الجراثيم اللاهوائية متعايشة بشكل رئيسي. وهي تعيش في الجلد، الأمعاء والسطوح المخاطية لدى جميع الأشخاص الأصحاء. وفي الواقع إن وجود اللاهوائيات قد يثبط استيطان الأمعاء قبل الجراثيم الممرضة الكامنة شديدة الفوعة. يحصل الخمج باللاهوائيات عادة في الحالتين:

1 . تلوث الأماكن التي تكون عقيمة عادة بمركبات حاملة للاهوائيات، تتضمن الأمثلة: (a) استنشاق اللاهوائيات الفموية إلى الشجرة القصبية. مسبباً ذات رئة منخرة باللاهوائيات. (b) التهاب البريتوان والخراج داخل البطن بعد انثقاب الأمعاء. (c) التهاب اللفافات وذات العظم والنقي بعد الأخماج سنية المنشأ أو الجراحة الفموية. (d) بعض حالات الداء الحوضي الالتهابي PID.

2 . أخماج الأنسجة ذات الفاعلية الاستقلابية الناقصة بسبب ضعف التروية الوعائية. تتضمن الأمثلة: (a) أخماج القدم عند مريض سكري حيث أن الداء الوعائي يمكن أن يؤدي إلى أكسجة ضعيفة للنسج. (b) أخماج قرحات الضغط حيث أن اللاهوائيات الموجودة في الفلورا البرازية تصل إلى الأنسجة ذات التروية الدموية الضعيفة بسبب الضغط.

تؤدي عادة إمراضية الأخماج اللاهوائية - والملوثة بفلورا معقدة - إلى أخماج متعددة الأحياء المرضة، وهكذا فإن ظهور أحد اللاهوائيات الاختيارية (قادرة على النمو الهوائي واللاهوائي) غالباً بشكل مشترك مع اللاهوائيات. تنتج بعض اللاهوائيات المعينة مثل *المطثيات* ذيفانات تسبب مرضاً جهازياً محدداً بشكل جيد مثل التسمم الغذائي، الكزاز، داء الوشيقات Botulism. يمكن أن تلعب الذيفانات الأخرى دوراً في أخماج النسيج الرخو (التاب الهلل الخلوي - التهاب اللفافات والنخر العضلي) والتي تنتج أحياناً عن أنواع *المطثيات*. تمتلك *العصوانيات الهشة* (والتي تشكل العامل الممرض الجرثومي الأكثر عدداً في الكولون البشري الطبيعي) محفظة عديدة السكاريد تثبط البلعمة وتنشط تشكل الخراجات. الدلائل التي تشير إلى خمج باللاهوائيات هي (1) رائحة كريهة (يمكن تشخيص ذات الرئة باللاهوائيات أحياناً بمجرد دخول الغرفة). (2) وجود الغاز والذي يمكن رؤيته شعاعياً أو بوجود فرقعة عند الفحص (ومع ذلك ليست كل الأخماج المنتجة للغاز تكون لاهوائية)، (3) وجود خليط من إيجابيات

وسلبيات الغرام في نتحة قيحية ملونة بتلوين غرام وخاصة عند وجود نمو قليل أو عدم نمو في أطباق الزرع الهوائي. تكون الكثير من العوامل المرضة اللاهوائية حساسة للبنسلين. والاستثناءات بعض سلالات *العصوانيات الهشة* (تكون حساسة عادة للميترونيدازول، كليندامايسين، أو أمبيسلين/سولباكتام) *والمطثيات الصعبة* التي تكون حساسة غالباً دوماً للميترونيدازول والفانكومايسين. وتكون سلالات *الجراثيم المغزلية* *Fusibacterium* أيضاً مقاومة نوعاً ما للبنسلين. كقاعدة عامة تكون الأخماج الناجمة عن متعضيات لاهوائية مصدرها من أماكن تقع فوق الحجاب الحاجز أكثر حساسية للبنسلين (ولكن ليس دوماً) بينما تكون الأخماج تحت الحجاب الحاجز غالباً ناجمة عن متعضيات مقاومة للبنسلين وبشكل ملحوظ *العصوانيات الهشة*.

## الجراثيم سلبية الغرام

تحتوي الجدر الخلوية لهذه الجراثيم والتي تظهر بلون زهري في محضر ملون جيداً بتلوين غرام على عديد السكاريد الشحمي وهو محرض فعال للسيتوكينات مثل العامل المنخر للورم TNF، وتكون مصحوبة مع حمى وصدمة خمجية، وتسبب هذه المتعضيات تشكيلة واسعة من الأمراض. تعتبر الجراثيم سلبية الغرام السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية. وتعتبر أنواع *المستدميات* عوامل ممرضة شائعة للسبيل التنفسي وتسبب التهاب الأذن الوسطى، التهاب جيوب، التهاب رغامى وقصبات، وذات رئة. تكون أخماج السبيل التنفسي السفلي لهذه المتعضيات شائعة بشكل خاص عند الأطفال. باستثناء أنواع *المستدميات* لا تشكل الجراثيم سلبية الغرام سبباً شائعاً لذات الرئة المكتسبة في المجتمع لكنها سبب شائع لذات الرئة المشفوية.

باستثناء الخطر المميز للخمج *بالزوائف* عند متعاطي المخدرات وريدياً، فإن المتعضيات سلبية الغرام تشكل سبباً نادراً لالتهاب الشغاف على صمامات قلب طبيعية لكنها تصبح أكثر حدوثاً على الصمامات البديلة. تتضمن الزمرة الجرثومية المرضة، *Enterobacter*, *klebsiella*, *E.coli*، *serratia*، *salmonella* و *shigella*، وَ *proteus*. وجميعها عصيات كبيرة سلبية الغرام. باستثناء الوجود العرضي لفراغ واضح محيط ببعض *الكبسيلا* أحياناً (يمثل محفظة كبيرة) فإن هذه الجراثيم لا يمكن تميزها عن بعضها بتلوين غرام ويمكن اعتبار الزمرة الجرثومية المرضة المعوية معوية أو عوامل ممرضة للجهاز التناسلي. يمكن *للسالمونيلا* والتي هي سبب شائع نسبياً لالتهاب الأمعاء أن تخمج أحياناً صفيحة عصيدية أو أم دم. تعتبر الشيغلا سبباً للزحار الجرثومي. تكون أنواع *المتقلبات* والتي تشطر البولة العوامل المترافقة مع حصيات قرن الوعل للجهاز الجامع البولي (الحويضة). وبشكل متزايد تشكل الجراثيم سلبية الغرام والتي تكون مقاومة غالباً للصادات المتعددة سبباً مهماً لأخماج المشافي.

تضم المكورات سلبية الغرام المرضة عند الإنسان *النايسيريات* وأنواع *الموراكسيلا*. لا يمكن تمييز المكورات الثنائية الكلوية الشكل (ذات شكل حبة الفاصولياء) عن بعضها بتلوين غرام. تشكل *النايسيريات السحائية* سبباً مهماً لالتهاب السحايا، وتسبب *النايسيريا البنية* السيلان البني. تسبب *الموراكسيلا النزلية* والتي تشكل جزءاً من الفلورا الفموية الطبيعية خمجاً للسبيل التنفسي السفلي.

## الجراثيم إيجابية الغرام

على الرغم من أن هذه المتعضيات (والتي تبدو أرجوانية بتلوين غرام) لا تملك ذيفاناً داخلياً، إلا أن الأخماج بالجراثيم إيجابية الغرام يمكنها أيضاً أن تحدث حمى ولا يمكن تمييزها سريرياً بشكل موثوق عن الأخماج المسببة بالجراثيم سلبية الغرام.

### العصيات سلبية الغرام

تكون الأخماج الناجمة عن العصيات سلبية الغرام غير شائعة نسبياً خارج شروط معينة. يكون الخناق نادر، ولكن باقي الوتديات تسبب أخماجاً عند المرضى مضعفي المناعة وعلى الصمامات البديلة والمجازات. ولأن الوتديات تثير مستعمرات جلدية نظامية فإنها غالباً ما تلوث الزرع الدموي، لكن في الظروف الملائمة، يجب اعتبارها عوامل ممرضة كامنة. تشبه الليستريا وحيدة الخلية الوتديات لدى العزل الأولي، وتشكل هذه العوامل المرضة المحمولة بالهواء سبباً متزايداً هاماً لالتهاب السحايا وتجرثم الدم عند المرضى مضعفي المناعة. تشكل العصيات الزرقاء cereus سبباً معروفاً للتسمم الغذائي. تحدث الأخماج الخطيرة بهذه العصيات والأنواع الأخرى للعصيات بين متعاطي المخدرات الوريدية. تمت مناقشة أخماج أنواع المطثيات سابقاً.

### المكورات إيجابية الغرام

تعتبر *العنقوديات المذهبة* عاملاً ممرضاً شائعاً يمكن أن تخمج أي جهاز أو عضو وتشكل سبباً شائعاً لتجرثم الدم وخمج الدم. تستعمر المتعضية غالباً المنخر الأمامي خاصة عند السكريين المعالجين بالأنسولين ومرضى التحال الدموي ومتعاطي المخدرات وريدياً. يكون لهذه المجموعة قابلية أكبر للخمج بهذه المتعضية ويشكل العاملون في المشافي الذين لديهم مستعمرات *للعنقوديات المذهبة* سبباً لجائحات داء العنقوديات داخل المشافي.

تمتلك العنقوديات عادة عامل حماية ضد البلعمة وهو عبارة عن محفظة عديدة السكاريد، وهي تمتلك أيضاً الكاتلاز الذي يزيل مفعول بيروكسيد الهيدروجين (وسيط قاتل للجراثيم تفرزه العدلات). تميل العنقوديات لتشكيل الخراجات ويحدد الـ PH المنخفض ضمن جوف الخراج من فعالية خلايا المضيف الدفاعية. وتطور العنقوديات ذيفانات متعددة تتواسط التظاهرات الخاصة بالمرض. يعتبر ذيفان العنقوديات المعوي مسؤولاً عن التسمم الغذائي بالعنقوديات. أيضاً تتواسط ذيفانات العنقوديات متلازمة الجلد السمطي والتظاهرات متعددة الأجهزة لمتلازمة الصدمة السمية. تكون معظم العنقوديات منتجة للبنسلينات وتكون نسبة متزايدة منها مقاومة لنظائر البنسليناز المقاومة للبنسلين. رغم الإشارة لهذه الزمرة على أنها عنقوديات مذهبة مقاومة للميتسلين methicillin-resistant S aureus، إلا أنها مقاومة لجميع الـ β لاكتامات يبقى الـ Vamcomycin فعال ضد معظم السلالات. تكون بعض العنقوديات "متحملة" للصادات الفعالة ضد الجدار الخلوي مثل البنسلينات والفانكومايسين، ومثل هذه المتعضيات تثبط ولكن لا تموت بهذه الأدوية. الأهمية السريرية للتحمل ليست أكيدة.

تتميز باقي العنقوديات عن العنقوديات المذهبة بشكل أساسي بعدم قدرتها على إنتاج الـ Coagulase. بعض هذه الجراثيم الغير منتجة للCoagulase تسبب خمجاً للسبيل البولي (*العنقوديات الرمية*). تشكل *العنقوديات البشروية* الأخرى جزءاً من الفلورا الطبيعية للجلد، وسبباً هاماً بشكل متزايد لأخماج الأجسام الأجنبية مثل الصمامات البديلة للقلب والمجازات البطينية الأذينية والقثاطر داخل الوعائية. وكما في *الوتديات* فإن *العنقوديات البشروية* يمكن أن تكون ملوثاً لزروع الدم، لكن وفي الظروف الملائمة يجب اعتبارها عاملاً ممرضاً كامناً. تكون *العنقوديات الرمية* حساسة لمختلف الصادات الحيوية المستخدمة في معالجة أخماج السبيل البولي. وبينما تكون *العنقوديات البشرية* مقاومة عادة لكل الـ β لاكتامات لكنها تبقى حساسة للفانكومايسين.

تصنف المكورات العقدية في مجموعة حسب وجود محفظة سكرية محددة مصلياً (تصنيف لانسفليد). تسبب العقديات، زمرة A أخماجاً جلدية والتهاب حنجرة تترافق هذه المتعضيات أيضاً مع الاضطرابات المناعية الوسيطة بعد الخمج بالعقديات. الالتهاب الكلوي الكبيبي والحمى الرثوية الحادة. تضم العقديات D: المكورات المعوية وهي فريدة بين العقديات في مقاومتها المنتظمة للبنسلين. وقد ظهرت حديثاً سلالات من المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين. إن الأخماج بهذه الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة لم تستجب جيداً للمعالجة المتاحة، ويشكل انتشار هذه المتعضيات داخل المشافي مشكلة متزايدة في العديد من المشافي في أمريكا الشمالية.

تصنف العقديات بشكل آخر تبعاً لنمط انحلال الدم على الآغار الدموي. a للانحلال غير التام (ينتج لون أخضر على الآغار)، β للانحلال التام. δ للسلالات غير الحالة للدم. α السبب الأشيع لذات الرئة الجرثومية وسبباً هاماً لالتهاب السحايا والتهاب الأذن الوسطى. تشكل المقاومة للبنسلين في المكورات الرئوية المعزولة مشكلة متزايدة مهمة. بينما في معظم حالات ذات الرئة بالمكورات الرئوية لا تزال تعالج بنجاح بجرعات عالية جداً من البنسلين. يجب استعمال مضادات الجراثيم الأخرى من أجل التهاب السحايا بالمكورات الرئوية (انظر الفصل 96). تبقى *العقديات الرئوية* المقاومة للبنسلين حساسة عموماً للفانكومايسين. هناك مجموعة مغايرة من العقديات يشار إليها بشكل خاطئ على أنها *عقديات مخضرة virdans* (قد تبدي هذه المتعضيات انحلال دم نمط α أوγ) تتضمن أنواع متعددة من العقديات هي فلورا معوية أو فموية شائعة وهي عامل هام لالتهاب الشغاف الجرثومي، الخراجات، والأخماج السنية.

## المتفطرات Myrobacteria

المتفطرات هي مجموعة من العضيات عصوية الشكل تتلون بشكل ضعيف بتلوين غرام. هذه المتعضيات غنية بالمحتوى اللبيدي وتتميز في العينات النسيجية بقدرتها على الاحتفاظ بالصباغ بعد الغسل بالكحول الحمضي (مقاومة للحمض). هذه الجراثيم بطيئة النمو عادة. (يحتاج بعضها أكثر من 6 أسابيع حتى يظهر النمو على وسط صلب). وهي هوائية مجبرة. تسبب هذه الجراثيم عادة مرضاً مزمناً وتستمر بالبقاء حية لمدة سنوات كطفيليات داخل خلوية ضمن البالعات وحيدة الخلية. ينجو بعضها من آليات القتل داخل الخلوية عن طريق إعاقة التحام الجسم البلعمي مع الجسم الحال أو عن طريق إفساد الجسم البلعمي. كل هذه الجراثيم تقريباً تنشط الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا عند المضيف، وقد يكون ظهور المرض السريري متعلقاً بشكل كبير بتطبيق الاستجابة المناعية للمضيف. ينتج داء السل عن *المتفطرات السلية*، وقد تسبب المتفطرات الأخرى (المتفطرات غير السلية) أمراضاً تشبه السل. تسبب بعض المتفطرات سريعة النمو أخماجاً بعد الجراحة أو زرع البدائل. ويشكل *معقد المتفطرة الطيرية M.avium (MAC)* سبباً هاماً للخمج المنتشر عند مرضى الإيدز. ويعتبر معقد المتفطرات الطيرية مقاوماً عادة للأدوية المستخدمة دوماً في معالجة السل. الجذام هو مرض تسببه المتفطرات يصيب الجلد والأعصاب المحيطية وينجم عن *المتفطرات الجذامية* غير القابلة للزرع.

## الفطور الشعية Actinomycetales

*النوكارديا Nocardia والفطور الشعية Actinomyces* هي جراثيم خيطية إيجابية الغرام بشكل ضعيف. *النوكارديا* مقاومة للحمض وهوائية بينما الفطور الشعية لاهوائية وليست مقاومة للحمض. تستعمر *الفطور الشعية* الفم والمعي والمهبل وتسبب ذات عظم ونقي وجهية وخراجات، ذات رئة وتقيح جنب وخراجات داخل البطن والحوض وتترافق الأخيرة غالباً مع استعمال الأجهزة داخل الرحمية المانعة للحمل IUD(اللولب). أكثر ما تسبب النوكارديا ذات رئة وخراج دماغ، ويصاب تقريباً نصف المرضى المصابين بخمج النوكارديا بخلل أساسي في المناعة المتواسطة بالخلايا. إن الخمج بإحدى هاتين المتعضيتين يتطلب معالجة طويلة الأمد. تكون الفطور الشعية حساسة نسبياً للعديد من الصادات ويبقى البنسلين الخيار الأول في المعالجة. تعالج أخماج النوكارديا بجرعات عالية من السلفوناميدات.

## الفطور Fungi

تكون الفطور أكبر من الجراثيم. وتملك جدار خلوي قاسي يحتوي الكيتين بالإضافة إلى عديدات السكاريد بخلاف الجراثيم. تنمو الفطور وتتكاثر بالتبرعم عن طريق تطاول أشكال خيطية، و/أو تشكيل الأبواغ، وباستثناء *المبيضات* والأنواع المشابهة، فإنه نادراً ما تشاهد الفطور في المحضرات الملونة بالغرام لكنها تتلون بملون غوموري ميثينامين الفضة methenamine silver أو أبيض الكلوفور calcoflour white تكون الفطور مقاومة أيضاً لهيدروكسيد البوتاسيوم، ويمكن رؤيتها في العينات الرطبة للكشاطة أو المفرزات التي أضيف إليها عدة قطرات من محلول هيدروكسيد وبوتاسيوم 10٪. تكون الفطور مقاومة للصادات الحيوية المستخدمة في معالجة الأخماج الجرثومية ويجب معالجتها بالأدوية الفعالة ضد جدارها الخلوي غير الاعتيادي. قد تتواجد معظم الفطور على شكل خميري (خلايا كروية إلى بيضوية يمكنها التكاثر بالتبرعم) وشكل فطر صغير، معشش من البنى الأنبوبية (الخيوط الفطرية) التي تنمو بالتفرع والامتداد.

أنواع *المبيضات condida* هي خمائر بيضوية غالباً ما تستعمر الفم، القناة الهضمية، والمهبل عند الأفراد الأصحاء، قد تسبب المرض عن طريق فرط نموها و/أو الاجتياح. يحدث التهاب الفم بالمبيضات (السلاق) غالباً في الأفراد الذين يتلقون معالجة بالصادات الحيوية أو الستيروئيدات القشرية أو الذين لديهم خلل في المناعة المتواسطة

بالخلايا. يمكن أن يحدث التهاب الفرج والمهبل الناجم عن *المبيضات* في تلك المجموعات لكنه يُرى أيضاً بين النساء المصابات بالداء السكري أو بدون أية عوامل مؤهبة واضحة. يمكن *للمبيضات* أيضاً أن تستعمر وتخمج السبيل البولي خصوصاً في حال وجود قثطرة بولية مديدة.

قد تتمكن أنواع المبيضات أن تدخل بالصدفة مجرى الدم وتسبب خمج دموي. ويحدث هذا غالباً عند المجموعات التي يكون لديها قلة عدلات بعد العلاج الكيماوي. حيث يكون طريق الدخول هو السبيل الهضمي، أو عند الأشخاص الذين يتلقون تغذية داخل وريدية حيث تكون القثطرة لديهم هي مصدر الخمج. يمكن معالجة داء المبيضات المخاطي بأدوية الإيميدازول الموضعية (كلوتريمازول) أو الجهازية (فلوكونازول)، أما داء المبيضات الجهازي فإنه يعالج عادة بالإيميدازول أو الأمفوتريسين B حقناً.

تعتبر *النوسجات المغمدة* *Histoplasma capsulatum* فطراً مستوطناً في وديان نهر المسيسبي وohio وتسبب متلازمة حموية خفيفة عند معظم الأفراد، وذات رئة محددة لذاتها عند بعضهم. أحياناً ينشأ عند المرضى داء منتشر كامن قاتل. وقد يحدث عند بعض الأفراد المصابين بأمراض رئوية مزمنة، ذات رئة مزمنة بسبب هذه الخميرة. المرضى الذين لديهم ضعف في الجهاز المناعي خصوصاً مرضى الإيدز قد يطورون داء منتشر مميت (الفصل 107). يعالج الداء المتقدم الجهازي بالأمفوتريسين B أو الايتراكونازول حقناً.

تعتبر *الفطور الكروانية المماثلة* *Coccidiosis Immitis* مستوطنة في الولايات المتحدة الجنوبية الغربية وتسبب كما في النوسجات المغمدة، خمجاً تنفسياً محدداً لذاته أو ذات رئة في معظم الأفراد المخموجين، ويكون الأشخاص المثبطين مناعياً معرضين لخطورة عالية لانتشار جهازي قاتل. يستعمل الفلوكونازول أو الأمفوتريسين B في معالجة الداء المتقدم أو خارج الرئوي.

فطور *المستخفية المحدثة* *Cryptococcus neoformans* هي خمائر ذات محفظة عديدة السكاريد ضخمة. وهي تسبب ذات رئة محددة لذاتها أو مزمنة، ولكن التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً للخمج بهذه الفطور هي التهاب السحايا المزمن. وعلى الرغم من أن المرضى المصابين بخلل في المناعة المتواسطة بالخلايا يكونون معرضين لخطورة التهاب السحايا بالمستخفيات، إلا آن بعض المرضى المصابين بهذه المتلازمة لا يكون لديهم عوز مناعي واضح. وتكون المعالجة بالأمفوتريسين B بالمشاركة مع الفلورسيتوزين. يعتبر الفلوكونازول الفموي طويل الأمد فعالاً في الوقاية من النكس عند الأشخاص المصابين بالإيدز (الفصل 107).

تعتبر *الفطور البرعمية الجلدية* خمائر أيضاً وتستوطن في أحواض نهر المسيسبي وأوهايو. يتلو الخمج الرئوي المحدد لذاته في بعض الحالات النادرة مرض منتشر والداء الجلدي هو الأكثر شيوعاً، لكن يمكن أن يصاب السبيل البولي التناسلي والعظام أيضاً. يستعمل الأمفوتريسين B لمعالجة الداء الجهازي.

*الرشاشيات* *Aspergillus* هي فطور تسبب أمراضاً متعددة مختلفة عند البشر. وداء *الرشاشيات* القصبي الرئوي الحاد هو فرط حساسية متواسطة بالغلوبولين المناعي IgE تجاه *الرشاشيات* المستعمرة للسبيل التنفسي. تسبب هذه الحالة وزيزاً وارتشاحات رئوية منتشرة في المرضى المصابين بالربو. قد تستعمر *الرشاشيات* أحياناً جوفاً رئوياً موجوداً مسبقاً وتؤدي إلى فطروم أو كرة فطرية. النفث الدموي هو المضاعفة الأكثر أهمية لمثل هذا الخمج.

نادراً ما يكون داء الرشاشيات الغازي مزمناً عند الأثوياء المثبطين، لكن غالباً هو سبب لذات الرئة الحادة المهددة للحياة عند المصابين بقلة العدلات أو عند متلقي أعضاء مزروعة. الأمفوتريسين B هو الدواء الرئيسي في معالجة داء الرشاشيات الغازي إن الفطور المقترنة (الفضية) هي فطور خيطية شريطية الشكل تسبب المرض عند مرضى السكري غير المسيطر عليه أو مرضى الخباثات الدموية أو عند متلقيي الأعضاء المزروعة. والتظاهرة الأكثر شيوعاً هي الداء الغازي للحنك والجيوب الأنفية والذي قد يمتد لداخل القحف. لكن قد تحدث ذات رئة. تعالج هذه الأخماج عموماً بالاستئصال الجراحي مع الأمفوتريسين B.

اعتقد مرة أن *المتكيسة الرئوية الكارينية* *Pneumocystis carinii* هي من الأوالي لكن التحليل الوراثي صنف المتكيسة الرئوية الكارينية على أنها من الفطور. تسبب هذه المتعضية ذات رئة مهددة للحياة

**الجدول 90-1 بعض أمراض الأوالي عند البشر**

| الأوالي | المرض السريري | الانتقال | التشخيص |
|---|---|---|---|
| *المتصورات* | ملاريا، حمى، انحلال دم | الناموسور، نقل الدم | لطاخة دم محيطية |
| *Babesia microti* | حمى، انحلال دم | القراد/نقل الدم | لطاخة دم محيطية |
| *المشعرات المهبلية* | التهاب مهبل | اتصال جنس | لطاخة مهبلية |
| *المقوسات القندية** | حمى، ضخامة عقد لمفية، التهاب دماغ خراج دماغ عند المثبطين مناعياً | اللحم النيئ/براز القطة | العرض المصلي، خزعة النسج |
| *المتحول الحال للنسج* | التهاب كولون، خراج كبدي | برازي، فموي | لطاخة براز، فحص مصلي |
| *الجيارديا لامبليا* | إسهال، سوء امتصاص | برازي، فموي | لطاخة براز، رشافة الأمعاء الدقيقة |
| *المبوغات الخفية* | إسهال | برازي، فموي؟ | طفو سكر، براز يلوث بمقاوم الحمض، خزعة |
| *متماثلة الأبواغ الجرسية* | إسهال، سوء امتصاص | برازي، فموي؟ | لطاخة رطبة أو تلوين مقاوم للفحص للبراز |
| *البويغاء** | إسهال، سوء امتصاص، انتشار | برازي، فموي؟ | خزعة الأمعاء الدقيقة المجهر الإلكتروني |

*عوامل ممرضة انتهازية هامة عند المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (انظر الفصل 107)

عند المرضى المصابين بخلل في المناعة المتواسطة بالخلايا. وهي العامل المرض الانتهازي الأكثر شيوعاً عند مرضى الإيدز (انظر الفصل 107).

## الأوالي Protozoans

إن الأوالي المرضة الموضوعة في الجدول 90-1 كلها عوامل ممرضة هامة في الولايات المتحدة. وتشخص الأخماج الناجمة عن هذه المتعضيات كما يظهر في الجدول 90-1، وستناقش بشكل أوسع في الفقرة الخاصة بها.

## الديدان Helminths

تكون الأمراض الناتجة عن الديدان من الأمراض الأكثر انتشاراً في البلاد النامية، لكنها أسباب غير شائعة للمرض في أمريكا الشمالية. وبعكس العوامل الممرضة التي نوقشت مسبقاً فإن الديدان هي طفيليات عديدة الخلايا. وتضم أمراض الديدان الموجودة في أمريكا المتحدة الاسكاريس (سوء هضم، انسداد) الديدان الشصية (فقر دم معوي)، والديدان الأسطوانية (التهاب معدة وأمعاء، انتشار لدى مضعفي المناعة). من المهم تحديد خطورة أمراض الديدان الأخرى عند المسافرين العائدين من مناطق مستوطنة (انظر الفصل 109).

### النشرة التمهيدية للمستقبل

يجب على الأطباء توقع هوية العامل المرض المسبب للمرض:

- الميكروبات المنتشرة لم تعرف سابقاً كعامل إمراضي.
- "اكتشاف" العوامل المرضة المنتشرة لم تحدد مسبقاً.
- تدفق العوامل المرضة لمجتمعات جديدة منتشر في أي مكان.



# الفصل 91

# دفاعات المضيف ضد الخمج

## دفاعات الثوي ضد آليات الإمراضية الجرثومية: الكفاح من أجل البقيا

الكفاح من أجل البقيا كما تقترح خبرتنا وكما تشير السجلات المستحاثة، فإن الحياة هي استمرار الكفاح من أجل البقاء. تصطدم آليات الإمراض والغزو لأحياء الدقيقة بآليات دفاع المضيف المناعية والمتأصلة المتعددة والمتعاونة مع بعضها في بعض الحالات. "ينتصر" العامل الممرض بتحطيم المضيف وفي أحيان أخرى تسيطر مناعة المضيف بالقضاء على الطفيلي نهائياً. غالباً ما يحدث هجوع يتميز بالخمج الكامن أو الاستعمار بدون إمراضية حقيقية للثوي. وتكون العلاقة عرضية بالفعل في بعض الأحيان، مع مشاركة كل من الثوي والعامل الممرض. في حالات كمون أو استعمار العوامل الممرضة، تملك هذه الأحياء الدقيقة القدرة على التفعيل وإحداث المرض إذا أصبحت دفاعات الثوي ضعيفة. إن الكثير من فهمنا لدفاعات الثوي وعلاقتها بالإمراضية الجرثومية اشتقت من معرفة طيف الأخماج الحاصلة لدى الأشخاص الذين لديهم ضعف نوعي في دفاعات الثوي. يميل مثل هؤلاء الأشخاص الذين لديهم أعواز في العدلات أو عيوب في وظيفة العدلات لاكتساب أخماج فطرية وجرثومية، وأولئك الذين لديهم عيوب ضدية هم على خطورة للأخماج الحادثة بالجراثيم المحفظة بشكل خاص. أما الأشخاص الذين لديهم ضعف في المناعة المتواسطة بالخلايا فهم على خطورة للخمج بالعوامل الممرضة التي تتضاعف ضمن خلايا الثوي بشكل خاص. تعكس أهمية تلك الرؤيات، في الأيام الباكرة لمتلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) الوبائي، يميز الأطباء الماهرون مباشرة أنواع الأخماج المشاهدة لدى المرضى المصابين بالإيدز أولاً والمتورطة في ضعف المناعة المتواسطة بالخلايا، تسرع هذه الرؤية البحث عن إمراضية وآلية الإيدز.

## الفائدة التطورية للعضويات القابلة للتكيف

إن أساس فهمنا للتطور هو فكرة أن العضويات الأكثر قدرة على التكيف مع الكروب المحيطية هي الأكثر احتمالاً لأن تبقى، لأن تتوالد، ولأن تتطفل، مثل هذه الطفرات العشوائية في السلسلة الجرثومية التي تمنح ميزة البقيا تمر عبر الأجيال الناجحة والمتكيفة.

من المذهل أنه تستطيع عضويات معقدة كما في البشر أن تتنافس من أجل البقيا مع الأحياء الدقيقة التي لها قدرة كبيرة على التكييف المورثي السريع من أجل هذا التحدي. يعتمد عدد الطفرات في السلسلة الجرثومية مع الوقت على زمن التوالد، نتيجة كل توالد، ومعدل الخطأ المكتسب في سلسلة البوليميراز RNA أو DNA من أجل التكرار الجينومي gennnomic replication في كل من هذه المؤشرات، الأحياء الدقيقة لها ميزة تكييف واضحة. كمثال، يجب على البشر أن يبقوا 10سنوات على الأقل أو أكثر قبل أن يصبحوا قادرين على إعادة الإنتاج reproduction ثم يمكن أن يولدوا عدد قليل من الذرية offspring قبل الموت. بالمقابل، تستطيع الجراثيم النمو عفوياً، مع أزمان توالد تقاس بالدقائق إلى ساعات، وترمز الفيروسات لآلاف من النسل progency مع حلقات تضاعف يمكن أن تكون كامنة خلال ساعات إلى أيام. تملك سلاسل البوليميراز DNA البشرية معدل خطأ 1 زوج قاعدي كل $10^{12}$ في كل انقسام خلوي تقريباً. تملك سلاسل البوليميراز DNA الجرثومية معدل خطأ 1 زوج قاعدي كل $8^{10}$، والانتساخ العكسي لفيروس عوز المناعة البشري نمط 1 ((HIV-1 يملك معدل خطأ تقريباً 1 زوج قاعدي كل $3^{10}$ إلى $4^{10}$، في كل تضاعف. هذه الطفرات هي عشوائية ممتدة كثيرة، ولها أثر كبير في انخفاض الوظيفة أو عدم التوافق مع الحياة. لأنه نحن البشر نعلن البقيا بكل من ذريتنا، سلسلة البوليميراز المطابقة للأصل مهمة لنوعنا. بالمقابل، تحضر الأحياء الدقيقة لتوليد عضويات ناقصة عديدة مع طفرات باطلة غالباً لتأكيد نشوء الطفرات النادرة المانحة لميزة البقيا، يعكس النشوء السريع للمقاومة لمضادات الأحياء الدقيقة قدرة المرونة المورثية لها. على أي حال، لكي نضمن أن البشر والنوع الآخر الأكثر تعقيداً مع تطور في السلسلة الجرثومية غير نظامي وبطيء يستطيع أن يتنافس مع وتستجيب للتحديات الخمجية الحادثة بالتضاعف الأكثر سرعة والأحياء الدقيقة المتطورة، يجب أن تكون هناك آلية تسمح باستجابات مرنة وسريعة للأحياء الدقيقة المتطورة بسرعة. والذي تطور منذ نشوء الجهاز المناعي الدفاعي القابل للتكيف لدى jawed fish والذي يسمح "يتطور" سريع لدفاع الثوي ضد العوامل الخامجة بدون الحاجة إلى إعادة نتاج أو طفرة السلسلة الجرثومية. نحصل على حالة اللمفاويات B، الطفرة الجسدية) للمورثات المشفرة لمستقبلات اللمفاوية B وT والقدرة على تمديد النسائل لهذه الخلايا النوعية للأحياء الدقيقة. القائدة للتعرف المناعي المكيف.

# أصناف دفاعات الثوي والمخاطر من أجل الخمج

مع تطور النوع، تطورت آليات عديدة لمنع العضويات الكبيرة من الخمج أو التطفل إلى الآخر. صنفت هذه الآليات إلى آليات تشريحية، خلطية، أو خلوية. بالانسجام مع هذا التخطيط فإن الدفاعات التشريحية هي أولية ومتأصلة أو غير متكيفة، بينما المكونات الخلوية والخلطية لدفاعات الثوي يمكن أن تكون دفاعات متأصلة أو استجابات مناعية متكيفة. توجد الدفاعات المتأصلة في العديد من العضويات البدائية، وتشمل استجابة سريعة (البدئية غالباً). للغزو بالأحياء الدقيقة، بينما الاستجابات المتكيفة يمكن أن تكون أكثر تأخراً في بدئها، ولكن في النهاية تكون أكثر نوعية في توجهها ويمكن أ ن تعطي (الذاكرة) لتقدم الحماية ضد رجوع الخمج، من المهم التمييز بين هذين النوعين من دفاعات الثوي، كلا الآليات المناعية المتأصلة والمتكيفة متداخلة بحيث تقدم في كثير من الحالات حماية واضحة ضد الخمج.

## الدفاعات التشريحية

تحمي الدفاعات التشريحية بشكل مباشر من الخمج والاستعمار بالأحياء الدقيقة. تتوضع هذه الدفاعات بشكل رئيسي في مواضع التماس مع البيئة مباشرة فالجلد والسطوح المخاطية غنية بالدفاعات الممتدة من اتصال الظهارة المحكم بشدة لمقاومة الاختراق بالأحياء الدقيقة، إلى وجود منعكسات التهوع gag والسعال لطرد المفرزات المستنشقة، ووجود عوامل كيماوية مثل الحموض ذات الخصائص المضادة للأحياء الدقيقة. السماح لاستعمار هذه السطوح بالميكروبات منخفضة الإمراضية يمنع الاستعمار والخمج بالعضويات كبيرة الفوعة. في بعض الحالات السريرية، يمكن أن يزيد التداخل مع الآليات الدفاعية التشريحية خطورة الخمج. فالحروق المترافقة مع تعرية الحاجز الظهاري. الأمراض أو الانسمامات التي تثبط منعكسات التهوع والسعال، المعالجة بالعوامل التي تخفض PH المعدي، والمعالجة بالصادات التي تعكر الفلورا المخاطية المطاعمة تزيد من مخاطر الخمج الميكروبي.

## الدفاعات الخلطية ضد الخمج

### نظام المتممة

تلعب الدفاعات الخلطية المتضمنة المركبات المنحلة الموجودة في البلاسما الدموية والسوائل خارج الخلوية الأخرى أيضاً أدواراً مهمة في الدفاع ضد الميكروبات. الأكثر أهمية من هذا الدفاع الخلطي هو نظام المتممة. تنجم فعالية المتممة عن التداخل المتتالي لعدد كبير من البروتينات المتفاعلة على سطح الخلية والبلاسما. يتفعل السبيل التقليدي للمتممة بواسطة الأهداف المغطاة بالأضداد أو معقدات ضد - مستضد. يرتبط مستقبل FC للجزئيات الضدية المفعلة. المستضدية وبفعل C1 يتفعل السبيل البديل للمتممة في حال غياب الضد بمكونات السطح الجرثومي، المتضمنة عديدات السكاريد، ويولد C3 كونفرتاز، التي تحفز تحلل البروتين لـ C3، وبالتالي فإن المانوز الرابط لليكتين mannose-binding lectin، يستطيع أن يرتبط إلى بقايا سكر المن السطحية على الفيروسات والعوامل الممرضة الأخرى وتستطيع أيضاً تفعيل C3كونفرتاز. ترتبط المتممة مع الجراثيم وتسهل ارتباطها مع مستقبلات C3b على البالعات. وبذلك تتكون الجملة الطاهية العطوية بالحرارة heat- labile opsonic system (الطهي المتواسط بالضد، بالمقابل، ثابت بالحرارة). ترتبط C3b أو C3b الموجودة على سطح الجراثيم إلى مستقبلات المتممة (CR1، CR3، وCR4) الموجودة على العدلات والبالعات الكبيرة وتحرض البلعمة. يعتبر C5a جاذباً كيماوياً للعدلات الكبيرة وهو ينشط فعالية الاندفاع المؤكسد oxidative brust كما يعتبر Csa وC5a أيضاً منبهين لتحرر الهيستامين من الخلايا البدينة وبالتالي تحريض الالتهاب. وأخيراً، يسرع C3b إزالة المعقدات المناعية بواسطة ربطها مع CR1 على سطح الكريات الحمر. يتقارب كل السبيل التقليدي والبديل حيث يتم تشكيل المعقد المهاجم للغشاء membrane attack complex ويضم من C5 إلى C9. يحدث هذا المعقد ثقوباً في غشاء الكائن الحي الدقيق ويعرضها للانحلال التناضحي. إن نظام المتممة بالتالي قادر على طهي الجراثيم، وتحطيمها بشكل مباشر. ويستطيع أيضاً حث الالتهاب من خلال تحرير أجزاء فعالة جاذبة كيماوياً. الأشخاص الذين لديهم عوز في المتممة، خصوصاً في المكونات النهائية، هم على خطورة بشكل خاص على الخمج المتكرر بالجراثيم المحفظة سلبية الغرام، خاصة نوع النايسريا Neisseria

### الأضداد

الأضداد هي عديدات ببتيد كبيرة تنتجها اللمفاويات B والخلايا المصورية التي هي نتاج مكونات الاستجابة المناعية المتكيفة (الجدول 91-1). تميز جزئيات الضد العناصر التركيبية للسطوح الجرثومية، وعندما تحيط بها، فإنها تحصر قدرة التركيب الجرثومي على التفاعل وخمج الخلية (تعديل). ويمكن تسهيل هضم الجرثوم بالبلعمة (الطهي)، أو يمكن أن ترتبط وتفعل المتممة (مدروس سابقاً)، وبالنتيجة قتل جراثيم معينة. أخيراً، تستطيع الأضداد تمييز الجراثيم أو المستضدات الغريبة المعبر عنها على سطح الخلية وتسهيل تدمير هذه الخلية بخلايا الثوي الدفاعية بالاشتراك مع القدرة الحالة للخلايا (السمية الخلوية المعتمدة على الضد [ADCC]). الأصناف الخمسة للأضداد ملخصة في الجدول 91-1 ويمثل الغلوبولين المناعي M الاستجابة المناعية الأبكر وغالباً ما تسيطر في استجاباتها لعديدات السكاريد. IgG هو الغلوبولين المناعي الأكثر سيطرة في الدم، IgA يوجد في الدم وعلى السطوح المخاطية، وهو مفتاح الحماية المناعية للمخاطية. يمكن أن يخدم IgM وIgD كمستضدات مستضدية للمفاويات B، ويلعب IgE دور هام في الأرجية بحث تفعيل الخلايا البدينة. وهو هام أيضاً في توسط الاستجابات للاحتشار الطفيلي. وكباقي مكونات الاستجابة المناعية المتكيفة، تمتاز الأضداد بتنوع كبير في ميادين التعرف، وتسمح بنتيجة هذا التنوع بحصار الهدف "الطاقة" وتوليد الذاكرة ا لمناعية تزود الأضداد الحماية ضد الجراثيم بشكل أساسي عندما تتواجد المتعضيات في

الجدول 91-1. خصائص الغلوبوليات المناعية الإنسانية

| | IgG | IgA | IgM | IgD | IgE |
|---|---|---|---|---|---|
| خط السلسلة H | γ | α | μ | S | E |
| الوزن الجزيئي (تقريبي) | 150.000 | 170.000 | 900.000 | 180.000 | 190.000 |
| تثبيت المتممة (التقليدي) | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| فعالية الطهو (الربط) | +++ | ++ | ++ | 0 | 0 |
| الفعالية الراحنة | 0 | 0 | 0 | 0 | [illegible] |
| التركيز المصلي (تقريبي مغ/دل) | 1500 | 350-150 | 150-100 | 2 | [illegible] |
| نصف العمر المصلي (يوم) | 23 | 6 | 5 | 3 | 2.5 |
| الوظائف الرئيسية | استعادة الاستجابة<br>الطهو<br>المناعة عبر المشيمة | المناعة<br>الإفرازية | الاستجابة الأولية<br>تثبيت المتممة | ؟ | الأرج<br>المناعة ضد الديدان |

الفراغ خارج الخلوي. حالم يدخل الجرثوم إلى داخل الخلية، فإنه يصبح محجوب عن الدفاعات المتواسطة بالأضداد. الأشخاص الذين لديهم عيوب في تشكل الأضداد هم على خطورة كبيرة للخمج بالجراثيم المحفظة مثل المكورات الرئوية.

## الدفاعات الخلوية ضد الخمج

### الخلايا البالعة

تُجذب الخلايا البالعة - العدلات والبالعات الكبيرة بسرعة إلى مواقع الغزو الجرثومي بتنسيق من السيتوكينات الجاذبة كيماوياً تدعى الكينات الكيماوية chemokines وهي قادرة على هضم (البلعمة) الجراثيم مباشرة، والشكل الأكثر فعالية، عندما تطهى الجرثوم (يُغلف بالضد أو المتممة)، بواسطة الاتصال بمستقبلات نوعية على سطح الخلية البالعة. وحالما يهضم، يُقتل الجرثوم بنظام من الأنزيمات والأنظمة المضادة للجراثيم الأخرى. هذه الخلايا هي وسائط فعالة في الدفاع ضد العديد من الجراثيم والفطور. انخفاض تعداد أو وظيفة العدلات يزيد من خطورة الخمج الفطري والجرثومي. تخدم البالعات الكبيرة أيضاً "كخلايا مقدمة للمستضد محترفة" (انظر في الأسفل) وتستطيع تفعيل الدفاعات المناعية المتواسطة بالخلايا بتقديم الببتيدات الجرثومية المهضومة للخلايا T.

### اللمفاويات التائية T

اللمفاويات التائية هي خلايا مساعدة وفعالة حاسمة في الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا المتكيفة التي تتشكل عبر عملية معقدة من الاصطفاء في غدة التيموس. في التيموس، يعاد ترتيب المورثات المشفرة لمستقبل المستضد للخلايا التائية، وبالتالي ينشأ تنوع كبير من تراكيب (TCR) لمستقبل الخلية التائية. وتميز الخلايا التائية المستضد الببتيدي المقدم بمستضدات الكريات البيض الإنساني الموجود على سطح خلايا الثوي (HLAs). تفشل الخلايا التائية ذات الإلفة الناقصة أو ذات الإلفة الشديدة جداً لـ HLAs الثوي أن تبقى بالتطور التيموسي، وبالتالي تحفظ الخلايا التائية الباقية بالنضج التيموس بتنوع حتى يتم اصطفاء TCRs القادرة على التعرف على نظام واسع من الببتيدات عندما تقدم بجزئيات HLA على سطح الخلية. يميز TCR الخلايا التائية +CD4 الببتيدات المهضومة المقدمة بجزئيات HLA الصف II، بينما تربط جزئيات HLA الصف I الببتيدات المركبة ضمن الخلية بواسطة عوامل ممرضة غازية حتى يتم تمييزها عبر TCR الخلايا التائية +CD8. ولذلك، وبعد انشغال TCR، تحطم الخلايا التائية +CD8 الخلايا المخموجة المعبرة عن الببتيدات الغريبة، بينما تتفعل الخلايا التائية +CD4 بشكل كبير وتظهر سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة التي تحفز وظيفة الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا CD8+ T، الخلايا القاتلة بطبيعتها (NK)، البالعات الكبيرة، واللمفاويات البائية. تحطم الخلايا الهدف بالخلايا التائية +CD8 الحالة للخلايا يمكن أن يتواسطه التفاعل الرابط للمستقبل receptor- ligand interaction، وبذلك ارتباط المستقبلات على الخلية الهدف (مثل fas) بربيطة على الخلايا الفعالة ينجم عنه تفعيل الموت الخلوني المبرمج (apoptosis) للهدف. ربما الأكثر أهمية أن الخلايا الحالة للخلايا غنية بالبيرفورين perforin الذي يشبه المكونات الانتهائية للمتممة. ينجم عنه ثقوب في غشاء الخلية الهدف، والأنظيمات التي تكسب الدخول إلى الخلايا الهدف عبر هذه الثقوب وتحريض الموت الخلوي المبرمج للهدف. لذلك، فإن الضعف في عدد الخلايا T أو وظيفتها يزيد وبشكل خاص من خطورة الخمج بعوامل ممرضة تتضاعف ضمن خلايا الثوي. بسبب الدور المركز في التوسط بالمساعدة المناعية، فإن انخفاض تعداد أو وظيفة الخلايا CD4+ T تنقص أيضاً العديد من الظواهر الأخرى لدفاعات الثوي، مثل الاستجابات الضدية.

### الخلايا القاتلة بطبيعتها

NK هي خلايا لمفاوية كثيرة حبيبية، تشبه الخلايا التائية +CD8، لها وظيفة حالة للخلايا. تستطيع هذه الخلايا قتل الخلايا الورمية أو الخلايا الطبيعية المخموجة بالفيروسات. هذه الخلايا أكثر فعالية ضد الخلايا الهدف التي تعبر عن جزئيات HLA الصف I بشكل قليل، والتي إن وجدت فإنها تفعل الجزئيات المثبطة على سطح خلية الـ NK. بسبب أن معظم الفيروسات تنقص من ظهور HLA الصف I عند الثوي لتنجو من التعرف اللمفاوي التائي الحال للخلايا، حيث اعتقد أن خلايا NK يمكن أن تخدم في تحديد وصل الخلايا المقاومة للحل الخلوي المتواسط بالخلايا التائية النوعي للمستضد. كما أنها فعالة في دفاع الثوي المتأصل أو غير المتكيف، وجد أنها مهمة أيضاً في الاستجابات الباكرة للأخماج الفيروسية وفي الدفاع ضد الخباثة. تملك خلايا NK أيضاً مستقبلات لـ IgG، حيث أنه عندما ترتبط خلايا NK بالخلية الهدف، فهي تستطيع تفعيل حل الخلية الهدف (ADCC). وبشكل نادر، فإن الأشخاص الذين لديهم نقص في عدد خلايا NK، وجد لديهم بالتجربة أخماج بفيروس الحلأ شديدة ومعاودة.

## كيف تتصل الخلايا بالخلايا الأخرى

التفاعلات الخلوية حاسمة من أجل دفاع الثوي ضد الجراثيم وتحتاج الخلايا إلى إشارات من خلايا أخرى حتى تنجذب معها إلى مواقع الخمج، تستطيع الخلايا أن تتسلح وتفعل خلايا أخرى لتقوم بوظائفها، والتفاعلات الخلوية ضرورية لتوليد وتضخيم الاستجابات المناعية المتكيفة للثوي. تؤثر الخلايا على هذه الاتصالات بطريقتين أساسيتين: بالاتصال المباشر بإظهار عوامل قابلة للانحلال. السيتوكينات التي ترتبط بالمستقبلات الخلوية ثم تؤثر في نشوء إشارات داخل خلوية تؤثر على وظيفة الخلية. بعض مستقبلات السيتوكين نوعية جداً لسيتوكين مفرد (مثل مستقبل الأنترلوكين 2 عالي الألفة والأنترلوكين 2). بينما يمكن حث المستقبلات الأخرى بسيتوكينات متعددة (كما يشاهد غالباً في مستقبلات الـ Chemokine). الكينات الكيماوية chemokine هي سيتوكينات تحرض على الحركة الخلوية وتلعب أدواراً مهمة في تحريك الخلايا إلى المواضع المناسبة. يمكن أن تظهر نماذج خلوية مختلفة نفس السيتوكينات، وسيتوكين واحد يمكن أن يوجه إلى نماذج خلوية عديدة، محدثاً تأثيرات مختلفة في كل نموذج إذاً الشبكة المكونة من التداخلات interactions الخلوية قد تكون معقدة فعلاً في دفاع الثوي.

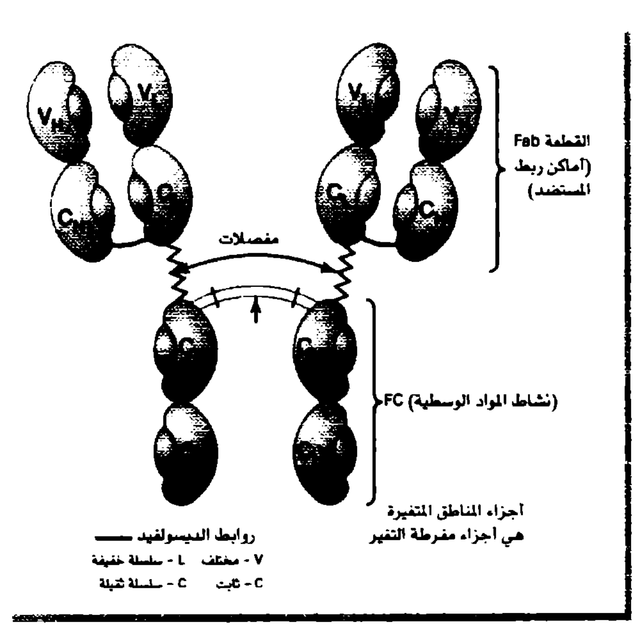
### الانترفيرونات

الانترفيرونات هي سيتوكينات مضادة للفيروسات يمكنها التنبه كاستجابة للخمج الفيروسي. لهذه السيتوكينات أيضاً تأثير قوي على الخلايا الدفاعية للثوي. يُنتج النمط الأول من الانترفيرون (α وβ) من قبل الخلايا المخموجة بالفيروس، بينما ينتج النمط الثاني من الانترفيرون (انترفيرون ـ γ) من قبل الخلايا التائية وخلايا NK. يتنبه النمط الأول بواسطة RNA المعياري. المضاعف الذي لا يوجد عادة في الخلايا الغير مخموجة، وهذا يحدث فوراً بعد حدوث الخمج الفيروسي. يظهر الانترفيرون بواسطة الخلايا المخموجة ويعمل على مستقبلات الانترفيرون حتى يفعل عدد من الآليات المضادة للفيروس عند الثوي، وبالنتيجة إضعاف سريع للتضاعف الفيروسي. يفعل الانترفيرون γ أيضاً الفعالية الحالة للخلايا التي تتمتع بها الخلايا T وَخلايا NK ويفعل الوحيدات.

## كيف يكون التنوع الكبير في التعرف المناعي ممكناً

بسبب وجود تنوع كبير في ترتيب وتسلسل العوامل الممرضة الجرثومية، يجب على دفاعات الثوي أن تملك المقدرة على توليد والحفاظ على التكيف repertoire المتنوع في الدفاع ضد العوامل الممرضة الغازية القوية. تتفعل أسلحة الاستجابة المناعية المتكيفة المتضمنة المناعة الخلطية (البائية) والمناعة الخلوية (التائية) بالتفاعل النوعي للمستضد الغريب مع المستقبلات الخلوية، في حالة الخلايا B، يكون المستقبل هو جزئية (الضد) Ig السطحية التي تتعرف على ثلاثة تراكيب قياسية، في حالة الخلايا التائية T، يتعرف المستقبل على الببتيدات الغريبة القصيرة المؤلفة من 8 إلى 20 حمض أميني طولاً والتي ترتبط إلى جزئيات HLA للثوي. إن المرونة في إعادة ترتيب مستقبلات الخلايا B وَالخلايا T تسمح للجهاز المناعي المتكيف أن يستجيب لعدد كبير من التراكيب المستضدية. ويبدو أن الخلايا B وَالخلايا T تستعمل آليات مشابهة في إظهار هذا التنوع المطلوب لمثل هذا الطيف الواسع من الاستجابات المستضدية النوعية.

يمكن تمييز خمسة أنواع من الأضداد (الأنماط سوية isotypcs) الجدول (91-1). يتكون الضد IgG من سلسلتين خفيفتين (كابا أو لامبدا) وسلسلتين ثقيلتين.




**الشكل 91–1.** صورة للبنية الكلية للغلوبولين المناعي G (IgG) والذي يشكل النموذج البنيوي الأساسي لكل الغلوبولينات المناعية (راجع النص) وقد رسم لإيضاح المناطق الفعالة المختلفة وتأكيد الخصائص الكروية المسيطرة لجزيء الغلوبولين المناعي.

كل ضد لديه مناطق ثابتة مطابقة في التركيب لجميع أضداد تلك الزمرة، وأماكن التعرف على المستضد مميزة والتي تكون متغايرة البنية. يملك جزيء الـ IgG موقعين هائلين رابطين للمستضد. تتعرف المواقع الرابطة للمستضد على جزئيات الصد على البنية ثلاثية الأبعاد للمستضد وترتبط مع المستضد بطريقة القفل والمفتاح من خلال عدة روابط لا تكافؤية ضعيفة. تتكون المناطق المتبدلة من حوالي 110 حمض أميني تنتهي بالنهاية N. في كل سلسلة خفيفة وثقيلة يوجد 3 مناطق قصيرة متغايرة بشدة. تشكل المناطق الستة شديدة التبدل الموقع الرابط.

يمكن فهم نشوء التنوع الكبير للأضداد في المستوى الجزيئي. يكون الجزء المتغاير من السلسلة الثقيلة مرمزاً بثلاث مورثات مختلفة: (J,D,V) وقد قام الباحثون بتحديد 500 إلى 1000 مورثة V مختلفة، 10 مورثات D، و4 مورثات J. بينما تكون الأجزاء المتغايرة من السلاسل الخفيفة مرمزة مورثات V وَJ. أثناء عملية تمايز الخلايا البائية يتم تبادل مواقع في الصبغيات الجسمية وتنتقى بشكل عشوائي مورثات السلسلة الثقيلة V,D,J، ومورثات السلسلة الخفيفة V,J. والتي سيتم نسخها في الخلية المتمايزة. يعتبر التنوع الحاصل بهذه الطريقة هائلاً. تتيح الطفرات الجسمية في الخلايا البائية إمكانية تحسين التلاؤم بين الضد والمستضد، كما أن التعرض المتكرر أو المطول للمستضد ينتقي خلايا B القادرة على إنتاج الأضداد والتي تتمتع بإلفة رابطة أكبر، وتجول هذه الخلايا في الدوران كخلايا ذاكرة.

يمكن تقسيم الخلايا اللمفاوية التائية إلى مجموعتين فرعيتين حسب السلاسل عديدة الببتيد المكونة لمستقبل المستضد. تملك الخلايا التائية αβ والتي تؤلف المجموعة الأكبر (≈95٪). مستقبلاً مكوناً من قطعتين متغايرتين من سلاسل عديدة الببتيد. يتكون الجزء المتغاير من الخلايا التائية αβ من حوالي 100 حمض أميني ينتهي بالنهاية N. ينشأ التنوع الكبير عن طريق تبادل المواقع المورثية D,V، وَJ، يحدث هذا التنوع أثناء نضج الخلايا في التيموس، أثناء النضج التيموسي، تصطفى الخلايا التائية وتصدر إلى المحيط وفقاً لإلفتها لجزئيات HLA الذاتية والخلايا التي لها إلفة كبيرة جداً للببتيدات الذاتية وجزئيات الـ HLA، والخلايا التي لها إلفة منخفضة جداً لـ HLA الذاتي، لا تبقى. الخلايا التائية التي يمكن أن تملك "مناعة ذاتية" ارتكاسية وتلك التي لها ولع منخفض جداً في تمييز أي ببتيد محاط بجزيئات الـ HLA للثوي تحذف بكثر ة من جمعية الخلايا التائية الدورانية.

إن TCR معني بالببتيدات الأجنبية المحاطة بجزيئات الـ HLA الموجودة على سطح الخلايا. يمكن تقسيم الخلايا التائية αβ حسب التعبير السطحي للغليكوبروتينات إلى CD4 وَCD8. يختلف CD4 وَCD8 في التقييد الوراثي والوظيفة. يتم التعرف على الببتيدات المقدمة بالـ HLA الصف I بالخلايا التائية +CD8، بينما الببتيدات المقدمة بالـ HLA الصف II فيتم التعرف عليها بالخلايا التائية +CD4. يتعرف الـTCR على الببتيدات الخطية ذات الطول 8 إلى 20 حمض أميني. تؤلف المجموعة الفرعية الثانية من اللمفاويات التائية وهي خلايا γδ. تقريباً 5٪ من اللمفاويات التائية الجائلة في الدوران، لا تظهر هذه الخلايا CD4 أو CD8، TCRS التابع لها يحتوي قطعة متغايرة من السلاسل γ وδ. بينما يوجد اختلاف في إعادة ترتيب هذه السلاسل، وهو أقل بكثير من ذلك المشاهد بين الخلايا التائية αβ. يمكن أن لا تستجيب الخلايا التائية γδ للببتيدات المقدمة بجزئيات الـ HLA الأعظمية ولكن تميل بدلاً عن ذلك لأن تتفعل مباشرة بالمستضدات الفوسفولبيدية، ببروتينات الصدمة الحرارية، وبجزئيات الـ HLA الصغرى. لذلك تتضمن هذه الخلايا الدفاع المتوسط بين دفاعات الثوي المتكيفة وداخلية المنشأ intrinsic.

## التفاعل الجرثومي ـ الثوي

### المواجهة البدئية ودور الدفاعات المتأصلة

يمثل الجلد والأغشية المخاطية السطح الأولي الفاصل عن العالم الخارجي وفلورا الأحياء الدقيقة التي تعيش فيه. في هذه الأماكن، تساعد الحواجز التشريحية التي تتضمن أيضاً الدفاعات داخلية المنشأ والفلورا الجرثومية الطبيعية بالإضافة إلى الضد المفرز، في الدماغ ضد تطور المرض الغازي. يمكن للاستعمار المخاطي بالجراثيم الممرضة، مثل المكورات الرئوية في البلعوم الفمي، أن ينبه الاستجابة المناعية المتكيفة. إذا حدثت الاستجابة قبل حدوث الغزو النسجي، فيمكن للاستعمار أن يحدث اكتساب لاستجابة ضدية واقية. على كل حال، العوامل التي تمزق دفاعات الثوي الطبيعية مثل depressed senserium الحاصر لمنعكسات السعال والتهوع gag، التدخين المثبط للتصفية الهدبية، الخمج بفيروس الانفلونزا الشائع الذي يعري الظهارة الرغامية، كل هذه العوامل ترفع من إمكانية حدوث استعمار بالجراثيم الممرضة والتي تتسبب في الخمج الغازي. حالما يتم اختراق الحواجز التشريحية ويزداد وصول الجرثوم الغازي إلى النسج. تبدأ بقية دفاعات الثوي داخلية المنشأ بالعمل مباشرة. تتضمن هذه الاستجابات السريعة الخلايا البلعمية التي تظهر "كقرع الناقوس tall-like" مستقبلات لعديدات السكاريد الشحمية الجرثومية، منتجات الجدار الخلوي، أو تتالي النيكليوتيد الجرثومي. بعد ذلك تتفعل الخلايا البلعمية لتهضم الجراثيم القريبة وتحث على ظهور سيتوكينات جاذبة كيماوية التي تسهل دخول خلايا التهابية إضافية إلى موقع الاختراق الجرثومي. بعض الجراثيم تكون متسلحة لمقاومة هذه الدفاعات، كما هو الحال في الجراثيم ذات المحفظة التي تقاوم البلعمة. تستطيع متممة الثوي أن تصبح فعالة لربط هذه المحافظ، وتساعد في طهي الجراثيم لحث البلعمة، وأيضاً لتعزيز دخول الخلايا الالتهابية إلى الموقع. وبسبب أن الجهاز المناعي المتكيف يحتاج عموماً لعدة أيام إلى أسابيع قليلة لتحريك وتوليد فعالية حقيقية لحماية الثوي: يأتي دور المفتاح للجهاز المناعي المستأصل لتقديم طريقة لحد التضاعف الجرثومي والإمراضية حتى تتم تعبئة قوة أكبر واستجابة مناعية متكيفة وحث الانترفيرونات المضادة للفيروس، كلها يمكن أن تلعب دوراً في دفاع الثوي المتأصل الباكر ضد الغزو الجرثومي. على أي حال، يجب التأكيد على وجود تفاعلات تعاون متعددة بين الآليات الدفاعية المتكيفة المتأصلة لتأمين سلاح مثالي لدفاعات الثوي.

## نشوء الاستجابات المناعية المتكيفة

### الاستجابات المتواسطة بالخلايا (الخلايا التائية)

يحوي الجلد والنسيج المخاطي أعداداً ضخمة من الخلايا ذات التغصنات، مثل خلايا لانغرهانس، التي تظهر أيضاً مستقبلات شبيهة بالتول toll-like، تهضم هذه الخلايا المستضدات الغريبة والأحياء الدقيقة الغريبة ويمكن أن تهضم أيضاً الخلايا الالتهابية المتموتة التي هضمت الأحياء الدقيقة الغازية. وحالما تهاجر إلى الأنسجة اللمفاوية. تنضج هذه الخلايا ذات التغصنات، مفسدة degrading المستضدات المهضومة، وظهور هذه الببتيدات الجرثومية على سطح الخلية مع جزئيات الـ HLA. في نفس الوقت، تفقد هذه الخلايا قدرتها على هضم مواد إضافية وتبدأ بالتعبير عن المستقبلات اللبية co receptors الكثيرة التي تعزز قدرتها على التداخل مع اللمفاويات التائية المفعلة. في النسج اللمفاوية، تواجه هذه الخلايا المقدمة للمستضد المحترفة الخلايا التائية التي تملك إعادة ترتيب مورثة TCR في التيموس. وعدد قليل من هذه الخلايا سوف يظهر (بالصدفة) شكل TCR التي يتعرف على الببتيد المحاط بالـ HLA. لأي سبب ضخم "يحصر" اتساع التعرف المناعي قدرة الببتيد أن يرتبط إلى جزيئة HLA الخاص. لذلك جزئيات الـ HLA المختلفة تستطيع أن ترتبط إلى ببتيدات مختلفة، وتحدد قدرة الربط المتغيرة (لا تتم التعرف كثيراً بالخلية T) قدرة الشخص على التعرف على الببتيد الغريب وحجم الاستجابة المناعية اتجاهه. الخلايا التائية التي لها إلفة عالية للببتيدات الذاتية أو التي لها إلفة منخفضة جداً لجزئيات الـ HLA الذاتية تحذف ضمن التيموس. تداخلات الإلفة المنخفضة بشكل نسبي بين TCR والببتيد الرابط لـ HLA تدعم بربيطة co receptor متعددة وتدخلات جزيئة الالتصاق بين الخلية التائية والخلية المقدمة للمستضد التي لها دور أيضاً في تفعيل الخلية التائية (الشكل 91-2). وبذلك تتفعل الخلية ndive T لتقسم الوقت والوقت ثانية. مع ازدياد سريع في عدد الخلايا التائية مع نفس النوعية المستضدية النسيلية. تتفعل الخلايا التائية




**الشكل 91-2.** الأحداث الجزيئية عند تقديم المستضد. الببتيدات ضمن جزئيات المستضد البيض البشري (HLA) على الخلية المقدمة للمستضد (APC) مرتبط بشكل ضعيف بالسلاسل $\beta$ و$\alpha$ لمستقبل الخلية التائية. يتم تثبيت وتسهيل هذا التفاعل بارتباط CD4 بالصف II من الـ HLA أو بارتباط CD8 بالصف I من الـ HLA. بقية التداخلات الجزيئية النوبية بين APC والخلايا التائية موضحة كذلك.

+CD4 أيضاً للمستضدات غير الطويلة . "naïve" ولكن تتفعل هنا لتظهر سيتوكينات مساعدة، وسوف يطور بعضها وظيفة "ذاكرة" طويلة الأمد. تفرز هذه السيتوكينات التي ظهرت بخلايا +CD4 المساعدة فعالية الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا التائية +CD8 السامة للخلايا وخلايا الـ NK وهي حاسمة أيضاً في تطوير ونضج اللمفاويات البائية في توليد الاستجابات الضدية، تتداخل الخلايا التائية المساعدة أيضاً بشكل مباشر بالخلايا ذات التغصنات، مؤثرة في نضجها ووظيفتها.

### الاستجابة الضدية

في الأنسجة اللمفاوية، تستطيع المستضدات الأكثر تعقداً، والمتضمنة جميع الأحياء الدقيقة، أن ترتبط بالمستضد النوعي المتشكل بواسطة اللمفاويات البائية، التي تملك المستضد الغشائي المستقبل. الرابط للأمينوغلوبيولينات (IgD وIgM). هذا الارتباط، تستطيع الجزئيات أن تهضم بالخلايا البائية وتتدرك، ثم تظهر هذه الببتيدات الجرثومية على سطح الخلايا البائية بالترافق مع جزئيات الصف II لـ HLA. تخدم هذه الخلايا اللمفاوية البائية كوظيفة مقدمة للمستضد من أجل التعرف عليها بالخلايا التائية +CD4. من أجل مستضدات أكثر. لذلك، فإن جذب الخلايا التائية +CD4 المساعدة ضروري للسماح للمفاويات البائية بالتمدد وفي النهاية بتركيب الضد. كما في حالة التفاعل بين الخلايا التائية +CD4 وبقية الخلايا المقدمة للمستضد المحترفة، ترسخ التداخلات ربيطة - مستقبل المتعددة التفاعل بين الـ TCR وجزئية الببتيد/HLA التي يتعرف عليها على سطح الخلايا البائية وتتفعل الخلايا التائية +CD4 في موقع التفاعل لتظهر سيتوكينات مساعدة تائية التي تفعل الخلايا البائية، محرضة الانقسام الخلوي والنضج. في هذه الببتيدات الجرثومية المعدلة التي يتم التعرف عليها بواسطة الخلايا التائية +CD4 تحرض على "المساعدة" التي يحتاج إليها في توليد وتضخيم الاستجابة الضدية ضد الميكروب. لقد نجم عن التعرف على هذا المبدأ الأساسي تطور في "اللقاحات المقترنة" الذي بواسطته يستطيع تسلسل الببتيدات المحرضة. المساعدة المناعية للسكاكر الجرثومية (التي لا تحرض بنفسها الاستجابات الخلوية التائية)، أن يعزز الاستجابات الضدية لهذه السكاكر. تستعمل هذه اللقاحات المقترنة حالياً لمنع الخمج بالمستدميات والمكورات الرئوية.

تتفعل الخلايا اللمفاوية البائية بالتالي بارتباط المستضد بمستقبلاتها السطحية ويساعد ذلك تداخلها مع اللمفاويات التائية +CD4 لتبدأ الخلايا بالتضاعف النسيلي والنضج. يضخم التضاعف "كتلة" الخلايا البائية المتفاعلة للمستضد، ويتضمن النضج كلا تحول الخلايا البائية إلى خلايا بلاسمية مفرزة للضد وحث "-class switching" التي منها تفتح حقول الضد الرابط للمستضد المتغيرة بواسطة إعادة ترتيب المورثة على الحقول domains الثابتة للصفوف المختلفة للجزئيات الضدية. تتبع هذه الاستجابة البدئية بـ IgM باستجابة بالـ IgG مع نوعية مشابهة في نماذج التعرف المستضدي. (اكتشاف المخبر لمستوى IgM عالي يمكن أن يساعد في إثبات وجود خمج حديث). تحدث هذه الأحداث بشكل كبير في المراكز المنتشة ضمن الأنسجة اللمفاوية التي هي غنية أيضاً في الخلايا المتغصنة الجريبية. تستطيع هذه الخلايا المتغصنة الجريبية، لفترات إلى سنوات، أن تحتجز وتعيق المستضدات السليمة على سطحها وتسهل نضج اللمفاويات البائية.

أثناء المرحلة الباكرة من توليد الأضداد ، فإن ولع الجزئيات الضدية بمستضداتها يمكن أن يزداد . إلفة النضج هذه تحدث أثناء التمدد السريع للمفاويات البائية نتيجة لفرط النضج الجسمي للتتالي ضمن المناطق مفرطة التغير للمورثات الضدية . ذرية اللمفاويات البائية مع إلفة (مستقبل) للغلوبولينات السطحية أكبر للمستضد سوف تتفعل بشكل أسرع للأنقسام وسوف تكون لمفاويات بائية " خارج التنافس out compete " مع إلفة أقل للمستقلات . وبذلك فالأضداد المفرزة بواسطة ذرية الخلايا البلازمية تصبح أكثر قدرة على ربط المستضدات الجرثومية مع إلفة أعلى. تتضمن هذه الاستجابة المناعية الخلطية في وقت حقيقي ، الإختيار للخلايا البائية المنتجة للأضداد مع إلفة عالية بشكل متقدم للعوامل المرضة الجرثومية .

# الإمراضية الجرثومية ضد دفاعات الثوي - استمرار الدراما

## المقاومة ضد الجراثيم خارج الخلوية : المتعضيات ذات المحفظة

### *المكورات العقدية الرئوية*

تعتبر المحفظة عديدة السكاريد الخاصة بالنوع ، عامل فوعة أساسي بسبب خصائصها المضادة للبلعمة، ويكون الضد الموجة ضد عديد السكاريد قادرا بذاته على منع مرض المكورات الرئوية، كما ظهر في الدراسات التجريبية وفي فعالية لقاح عديد السكاريد الخاص بالرئويات.

في غياب المناعة، لا يتم كبح المكورات الرئوية التي تصل إلى الأسناخ بشكل فعال من قبل المضيف. حيث أن بلعمتها من قبل العدلات تكون غير كافية لأنه يجب حصر المتعضيات مقابل سطح كي تتم بلعمتها (البلعمة الخلوية بالسطح). إلا أن المكورات الرئوية تحفز استجابة التهابية بالعدلات، تنشط المتعضية المتممة بالسبيل البديل وتداخلات البروتين الارتكاس C، في المصل مع محفظة المكورات الرئوية عديدة السكاريد . تعتبر قطع المتممة المفعلة (C567, Csa, C3a) وقليلات الببتيد الجرثومية جاذبات كيميائية للعدلات. تسهل قطع المتممة الطاهية (C3b) التي تغطي المكورات الرئوية ارتباطها مع العدلات لكنها أقل فعالية في تحفيز البلعمة والقتل من الأضداد النوعية . تدعم المشاهدات السريرية أيضاً مباشرة الدور الرئيسي للأضداد في المناعة. يؤدي ظهور أضداد نوعية في الأيام (5 إلى 9) لذات الرئة بالمكورات الرئوية وغير المعالجة إلى تغير مفاجئ (أزمة) crisis سريري مع زوال مثير للأعراض. وينشط ظهور المكورات العقدية الرئوية بواسطة البلعمة وفعالية الاندفاع المؤكسدة وتحطيم المتعضية.

### *النايسريا السحائية*

يمثل عديد لسكاريد المحفظي عامل فوعة هام في المكورات السحائية. كما تنتج الأنواع الممرضة من النايسريا أنظيم البروتياز IgA الذي يفصل القطعة FC عن الجزء Fab في جزيء IgA الإفرازي والمصلي وبذلك يتداخل في الخصائص المؤثرة لجزيء الضد. يعتبر قتل الخلايا المعتمد على الأضداد المتواسط بالمتممة الدفاع الأكثر أهمية عند المضيف ضد المكورات السحائية. ولتوضيح هذا المبدأ: إن الحدوث الخاص بالعمر لالتهاب السحايا بالمكورات السحائية خلال السنوات 12 الأولى من الحياة يكون متناسباً عكسياً مع التواتر المرتبط بالعمر للأضداد المصلية القاتلة للجراثيم والموجهة ضد مستضدات المحفظة والجدار الخلوي الجرثومية. وبذلك يكون وجود أضداد قاتلة للجراثيم مترافقاً مع الوقاية ضد المكورات السحائية. في الحالات الوبائية، 40٪ من الأشخاص الذين أصبحت لديهم مستعمرات من الذراري الشائعة والذين تعوزهم الأضداد القاتلة للجراثيم سيصابون بالمرض. يتم الحصول على الضد المصلي الواقي عن طريق مستعمرات بواسطة ما يلي: (1) سلالات ذات محفظة أو لا تحوي محفظة من المكورات السحائية ذات الفوعة المنخفضة والتي تحفز تفاعل الأضداد المتصالب مع السلالات ذات الفوعة (2) أنواع الايشيريشيا كولي E.coli والعصيات Bacillus التي تتصالب مع عديدات السكاريد المحفظية. وقد يكون انعدام الفعالية القاتلة للخلايا في مصل المراهقين والبالغين الذين يبدون حساسية للنايسريا السحائية بسبب حصار الضد IgA. إن قابلية المرضى الذين يعوزهم كل من C6,C7,C8 للإصابة بخمج المكورات السحائية يعطي دليلاً هاماً على أن الآلية الوقائية المسيطرة ضد هذه المتعضية تستلزم انحلالاً جرثومياً متواسطاً بالمتممة.

## المقاومة ضد الطفيليات داخل الخلوية الاختيارية: *المتفطرات السلية*

يؤمن تفعيل بالعات المضيف الآلية الدفاعية الحاسمة ضد المتفطرات السلية. يتطور الخمج الأولي موضعياً في المضيف غير مفرط الحساسية، لأن المتعضيات المبتلعة تستمر وتتضاعف ضمن البالعات وحيدة النوى. تتجنب الجراثيم الهضم داخل الخلوي بفضل المكونات (سلفاتيدات، سورامين، الحمض الغلوتامي عديد الـ D) التي تثبط اندماج الجسم الحال والبلعمي. لا تتجنب المتفطرات المغطاة بالأضداد الاندماج بين الجسيم البلعمي والحال ولكنها تقاوم التحلل. ربما بسبب الحماية التي تؤمنها محتوياتها العالية من الدسم. إن تطور المناعة الخلوية يؤدي إلى تفعيل البالعات الكبيرة المعتمدة على اللمفاويات التائية وإلى قتل المتعضيات العضوية السلية داخل الخلوية. تتراجع الآفات السلية الأولية، لكن تبقى البؤر الكامنة وتبقى إمكانية إعادة تفعيل الخمج المتأخر خطراً مدى حياة المضيف.

## المقاومة ضد الطفيليات داخل الخلوية الإجبارية: الفيروسات

تتميز دفاعات المضيف ضد الفيروسات بالتراكب overlap والغزارة، التي تسمح باستجابة فعالة لمعظم العوامل الفيروسية. يتنوع العنصر الأساسي في الاستجابة تبعاً للفيروس، المكان والوقت. يتحدد الخمج بشكل أولي في المكان المحلي بواسطة الانترفيرون نمط I والتي تزيد مقاومة الخلايا المجاورة لانتشار الخمج. تعدل المتممة بعض الفيروسات ذات المحفظة بشكل مباشر، كما تحطم الخلايا NK الخلايا المخموجة وتتقوى هذه العملية بواسطة الانترفيرونات. حالما يتم إنتاج الضد النوعي، يقوم الـ IgA بتعديل الفيروس في السطوح المخاطية كما يقوم الـ IgG بتعديل الفيروس المنتشر جهازياً إلى المواقع

خارج الخلوية ويسمح بعملية امتصاص وتحطيم هذه الفيروسات عن طريق الخلايا المؤثرة الحاملة لمستقبل القطعة FC. بعد ذلك، تنتشر اللمفاويات التائية السامة الفعالة وتتفعل كي تحل خلايا الثوي التي تظهر مستضدات فيروسية في سياق منتجات معقد التوافق النسيجي HLA. وبذلك يوجه الثوي دفاعات متعددة ضد الخمج الفيروسي. تتفعل الدفاعات الضد المعدل بمستويات عالية كافية قبل الخمج، ظهور الخمج السرري تماماً. تلعب الدفاعات المتواسطة بالخلايا أدوارا حاسمة كبيرة في إضعاف حجم التضاعف الفيروس أثناء الخمج المزمن. وبنفس الوقت تملك الفيروسات آليات كبيرة لمنع أو حصر دفاعات الثوي المضادة للفيروس. هناك فيروسات عديدة تستطيع إنقاص ظهور الصف I من جزئيات الـ HLA على الخلايا المخموجة، وبالتالي يتحدد تعرف هذه الخلايا بواسطة اللمفاويات البائية السامة للخلايا $CD8^+$. العديد من الفيروسات التي تسبب الخمج المزمن مثل فيروسات الحلأ و الـ HIV، تستطيع أن تحافظ على الخمج الكامن. بذلك، في حال غياب تركيب البروتين الفيروسي، لا يوجد أهداف ببتيدية فيروسية للتعرف عليها من قبل اللمفاويات التائية السامة للخلايا. تملك الفيروسات الأخرى تتالي مورثة مكتسب يرمز بشكل مماثل لسيتوكين الثوي أوسيتوكين مورثات المستقل التي يمكن أن تساعد في نفاذ الفيروسات من المراقبة المناعية للثوي أو تساهم في الإمراضيات الفيروسية.

# التشخيص المخبري للأمراض الخمجية

يمكن استعمال خمس تقنيات مخبرية أساسية في تشخيص الأمراض الخمجية (1) الرؤية المباشرة للمتعضية. (2) تحري مستضد الكائن الحي الدقيق (3) البحث عن "أدلة" تنتج من خلال استجابة المضيف للمتعضية الدقيقة المهددة. (4) تحري النتائج النوويدية لكائن حي دقيق. (5) عزل المتعضية بالزرع. لكل تقنية فوائدها وأخطارها يمكن للمخبر أن يزود الطبيب عادة بتشخيص سريع ودقيق. وإذا استعمل بحكمة فسوف يكون رخيصاً.

## التشخيص عبر الرؤية المباشرة للمتعضية

يمكن في العديد من الأمراض الخمجية رؤية المتعضية مباشرة بواسطة لفحص المجهري لسوائل نسيجية محضرة مسبقاً. وباستعمال تلوين غرام أو الملونات المقاومة للحمض يمكن التعرف على الجراثيم، المتفطرات والمبيضات. يمكن عادة لمحضر الحبر الهندي أن يظهر المستخفيات، كما تستطيع محضرات هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) أن تظهر أحياناً العوامل المرضة الفطرية الأخرى.

لم يتم إيضاح طرق تلوين غرام والملونات المقاومة للحمض لأن العامل الفني المخبري هو الذي يقوم بها الآن. لكن شرحت التقنيات الثلاثة التالية بسبب استمرارها في إعطاء مقاربة بسيطة وغير مكلفة للتشخيص السريري للأخماج الهامة سريرياً.

### محضر الحبر الهندي

توضع قطرة من السائل الدماغي الشوكي المثفل على شريحة مجهرية بالقرب من قطرة حبر هندية، ثم توضع ساترة فوق القطرتين وتفحص منطقة امتزاج السائل الدماغي الشوكي مع الحبر الهندي بتكبير (×100). يتم التعرف على المستخفيات عن طريق محفظتها الضخمة والتي لا تأخذ الحبر الهندي (الشكل 92-1).

### محضر KOH

توضع قطرة من القشع، أو كشاطة جلد أو لطاخة مهبلية أو نتحة فموية على شريحة مع قطرة واحدة من KOH (5٪ إلى 40٪). ثم توضع ساترة على العينة وتسخن الشريحة لمدة 2-5 ثواني على لهب. يُخفض مكثف المجهر. وتفحص العينة بتكبير (×100) عند البحث عن الألياف المرنة (التي يدل وجودها في القشع على ذات رئة منخرة) أو بتكبير (×400) عن البحث عن أشكال فطرية. يحل KOH جزئياً الخلايا المضيفة والجراثيم ولكنه يعف عن الفطور والألياف المرنة.

### مستحضرات تزانك Tzanck Preparation

يتم نزف سطح الحويصلات المشكوك بأنها تخفي فيروسات الحلأ (سواء حلأ نطاقي أو حلأ بسيط) بواسطة مشرط ويتم كشط القاعدة بلطف، توضع الكشاطات على شريحة زجاجية وتجفف بالهواء وتلون بملون رايت أو ملون غيمزا أو ملون سريع مثل أزرق الميتيلين ثم تفحص الشريحة بعد ذلك بتكبير خفيف (×100) لتحري وجود خلايا عملاقة متعددة النوى، يتم بعد ذلك إثبات شكلها المميز بتكبير عال (×400). على الرغم من أن هذه التقنية السريرية المباشرة تحدد استجابة المضيف للخمج (انظر فيما بعد) وليس المتعضية بحد ذاتها، إلا أن إظهار الخلايا العملاقة مشخص لخمج فيروسات الحلأ.

يمكن استعمال طرق أخرى لكنها تتطلب تقنيات متطورة. يستطيع تلوين الفضة باستعمال تقنية غوموري ميثينامين أن تشخص معظم الفطور ومن ضمنها المتكيس الرئوي الكاريني. يمكن للمشرحين المرضيين الخبيرين أن يشخصوا المتكيس الرئوي الكاريني في عينات من القشع المحرض ملونة بغيمزا. يستطيع المجهر ذو القعر المظلم أن يشخص اللولبية الشاحبة، كما يستطيع المجهر الإلكتروني غالباً اكتشاف الجزئيات الفيروسية في الخلايا المخموجة.

## التشخيص بواسطة تحري المستضدات الجرثومية

يمكن تحري بعض العوامل الجرثومية وذلك بفحص العينات لكشف المستضدات الحية الدقيقة (الجدول 92-1)، يمكن إنجاز هذه الدراسات بسرعة. غالباً خلال ساعة واحدة. يمكن تشخيص التهاب السحايا الناجم عن المكورات الرئوية أو بعض سلالات المستدميات النزلية أو النايسيريا السحائية بسرعة، وذلك عن طريق تحري المستضد عديد السكاريد النوعي في السائل الدماغي الشوكي CSF باستعمال التراص باللاتكس. على الرغم من إمكانية إجراء هذه التشاخيص بواسطة محضرات ملونة بملون غرام أو الحبر الهندي إلا أن تحري المستضد يكون فعالاً بشكل خاص عندما تكون محاولات الرؤيا المباشرة للعامل المرض غير مشخصة (مثلاً عند مريض مصاب بالتهاب سحايا معالج جزئياً).

الجدول 92-1. الأمراض الشخصية عادة بتحري المستضدات الحية الدقيقة

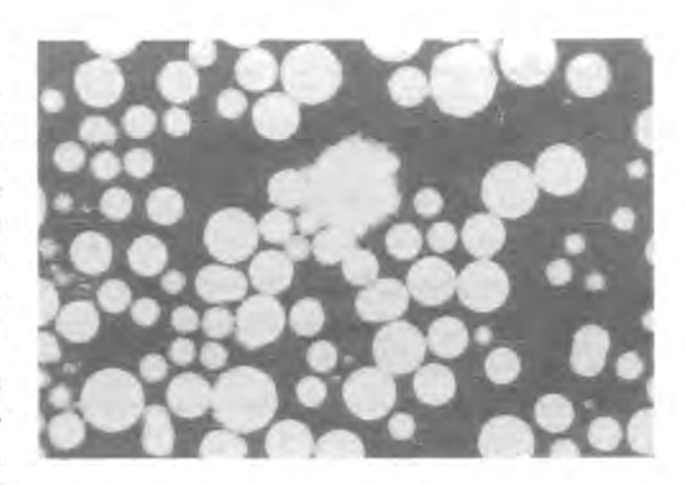
| المرض | المقايسة | العامل المتحرى عنه |
|---|---|---|
| التهاب السحايا | التراص بالاتكس | *المكورات الرئوية، المستدميات النزلية، النايسريات السحائية، المستخفيات* |
| خمج السبيل التنفسي | الومضان المناعي | *البورديتيلا الشاهوقية، الفيلقيات الرئوية، فيروس الأنفلونزا* |
| | المقايسة المناعية الأنظمية | *الفيروس المخلوي الرئوي، الفيروس الغدي* |
| خمج السبيل البولي التناسلي | المقايسة المناعية الأنظمية | *انواع الكلاميديا ،فيروسات الحلأ البسيط 1 و2* |
| التهاب الكبد البائي | المقايسة المناعية الشعاعية | *المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي* |

## التشخيص بواسطة فحص استجابات المضيف المناعية أو الالتهابية

يظهر الفحص التشريحي المرضي للنسيج المأخوذ منها عينات أو المقطوعة، غالباً أنماطاً من الاستجابة الالتهابية للمضيف تستطيع تقليل الاحتمالات التشخيصية. وكقاعدة عامة يشير ارتشاح الكريات البيض عديدة النوى PMN إلى وجود عملية جرثومية حادة. بينما يشير وجود ارتشاح لمفاوي إلى عملية أكثر إزماناً وهي تشاهد بشكل مميزة في الأخماج الفيروسية، المتفطرية والفطرية. وبشكل مشابه فإن فحص السوائل المخموجة مثل الـ CSF سوف يقدم مفاتيح للآلية. تحرض الأخماج الجرثومية على كثرة البيض عديدة النوى مع ارتفاع نسبة البروتين وانخفاض تراكيز السكر، بينما تحرض الأخماج الفيروسية غالباً على كثرة اللمفاويات، مع انخفاض مستوى البروتين بشكل ملحوظ، ومستوى سكر طبيعي عادة.

ويشير وجود زيادة حمضات الدم إلى الاحتشارات الدودية. تشير التشكلات الحبيبومية إلى المتفطرات وأخماج فطرية معينة. تملك بعض الأمراض مثل الإفرنجي (التهاب نهايات الشرايين الساد) وداء خرمشة القطة (تبدلات مختلطة حبيبومية، قيحية، وفرط التنسج اللمفاوي) والحبيبوم اللمفي الإربي (الخراجات الكوكبية) مظاهر نسيجية مميزة نوعاً ما.

تسبب العديد من الأخماج الفيروسية تبدلات مميزة في خلايا المضيف يمكن تحريها بواسطة الفحص الخلوي. فمثلاً يمكن تشخيص أخماج الجلد أو الجهاز التنفسي بفيرروسات الحلأ أو ذات الرئة الناجمة عن الفيروس المضخم للخلايا CMV أو فيروس الحصبة، بدقة معقولة بواسطة الفحص الخلوي (مثلاً، محضرات تزانك في خمج فيروسات الحلأ). يمكن استخدام استجابات المضيف المناعية المتواسطة بالخلايا للمساعدة في تشاخيص معينة. تشير إيجابية الاختبارات الجلدية لفرط الحساسية من النمط المتأخر لمستضدات المتفطرات أو الفطور إلى خمج فعال أو سابق بهذه العوامل. يمكن مشاهدة اختبار جلدي سلبي على الرغم من وجود خمج فعال عند الأفراد المصابين بكبت المناعة المتواسطة بالخلايا (عطالة Anergy). وكذلك يمكن أن تطبق الاختبارات الجلدية المشاهدة باستخدام المستضدات المصادفة بشكل شائع (مثل المبيضات، النكاف، المشعرات) وذلك بهدف تأكيد ما إذا كان المريض يستطيع أن يعطي استجابة فرط حساسية من النمط المتأخر. أحياناً تكون الاستجابة لمستضد مسبب لمرض معين مثبطة بشكل تلقائي. يمكن استخدام الاستجابات الخلطية



**الشكل 92-1.** محضر الحبر الهندي للسائل الدماغي الشوكي يظهر المستخفيات ذات المحفظة. لاحظ المحافظ الضخمة المحيطة بالتعضيات الأصغر.

تحدد طرائق الومضان المناعي التي تستخدم الأضداد الموجهة ضد المتعضيات، العوامل الممرضة مثل Legionella pneumophila وBordetella Pertussis في المفرزات الرئوية، كما يمكن استعمال الومضان المناعي في تحديد الخلايا المخموجة بفيروس الأنفلونزا، والفيروس الخلوي الرئوي RSV، والفيروسات الغدية، ويثبت ظهور المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي في الدم وجود الخمج بهذا الفيروس.



**الشكل 92-2.** مستحضرات تزانك لتشخيص الخمج بفيروسات الحلأ. لاحظ وجود الخلايا العملاقة متعددة النوى (الأسفل) المميزة للخمج بفيروسات الحلأ.

لدى المضيف في تشخيص أخماج معينة وخاصة تلك الناجمة عن متعضيات صعبة الزرع (مثل، Ehrlichia chaffeensis) أو خطرة بالنسبة للمخبري (مثل francisella tularensis).

بشكل عام، يتم الحصول على مصلين خلال فترة فاصلة أسبوعين على الأقل. ويدل ارتفاع عيارات الأضداد لأربعة أضعاف (أو أكثر) بشكل عام على خمج حديث. كما تدل الأضداد من النوع IgM على خمج حديث.

## المقايسات التي تتحرى المتواليات النوويدية للأحياء الدقيقة

إن تحري المتواليات النوويدية الميكروبية يمكن أن تؤمن وسيلة نوعية وحساسة لتحديد العامل الممرض في العينات السريرية، تستطيع هذه التقنيات التشخيصية الجزيئية الوراثية أن تؤمن استنواعاً سريعاً لمعزولات الأحياء الدقيقة بطيئة النمو. وتستطيع هذه التقنيات أيضاً أن تعطي قياسات كمية. سريعة للعوامل الممرضة، وهذا يفيد في تحديد الإنذار وتحديد فعالية نماذج المعالجة أيضاً. أخيراً يستطيع التحليل المورثي تحديد العلامات المورثية لمقاومة الصادات والتي تؤدي إلى انتقاء العلاج.

تعتبر الحساسية والنوعية الدقيقتين لهذه التقنيات نتائج لنوعية ازدواج أسس الـ DNA والتضخيم المفاجئ للإشارات التي تؤمنها هذه التقنيات مثل تفاعل سلسلة البوليميراز.

(PCR) polymerase ain reaction وتحليل تضخيم إشارة السلسلة المتفرعة branched-chain signal amplification analyses لقد أحدثت حساسية هذه التقنيات تغيراً جذرياً في التشخيص المخبري. فعلى سبيل المثال، لا تستطيع معظم التقنيات القياسية المستعملة لتحري المستضدات الجرثومية أن تكشف بشكل موثوق أقل من 100.000 جزيء في العينات السريرية. وبشكل معاكس يمكن استخدام التقنيات الوراثية المذكورة سابقاً الآن بشكل روتيني لكشف جزئيات قليلة 20-50 جزيئات في العينة السريرية كما يمكن تعديلها بحيث يصبح لها حساسية أكبر.

## التطبيقات السريرية للتشخيصات الجزيئية

### الاستنواع Speciation

يحد التضاعف البطيء للمتفطرات من إجراء استنواع سريع لهذه المتعضيات بعد كشفها في العينات السريرية. في بعض الحالات السريرية المعنية كالتي قد تحدث عند الأشخاص المصابين بعوز المناعة المكتسب (HIV) يصبح التمييز بين المتفطرات السلية والمتفطرات اللاسلية هاماً بشكل خاص. تستطيع المسابر الوراثية Probes التي تميز بين هذه المتعضيات أن تؤمن استنواعاً سريعاً بعد نمو قليل فقط.

### تشخيص الخمج

في خمج HIV الحاد، يمكن لكشف RNA التابع لفيروس HIV1 في المصل أن يعطي تشخيصاً لهذه المتلازمة قبل أسابيع من ظهور الأضداد النوعية المشخصة لـ HIV (راجع الفصل 107). يمكن أن يؤمن كشف نتائج فيروس الحلأ البسيط ضمن السائل الدماغي الشوكي (CSF) تشخيصاً حساساً ونوعياً لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط. لقد استعملت مقايسات مماثلة لتشخيص الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV والإفرنجي في الجهاز العصبي المركزي، وخمج الـ Bartonella hemselae. ومن المتوقع أن يصبح بالإمكان تشخيص العديد من الأمراض الخمجية بحساسية أكبر بواسطة هذه التقنية، لكي قد تعطي الحساسية الدقيقة لهذه التقنية بعض النتائج الإيجابية الكاذبة ما لم تُجرى هذه المقايسات بعناية كبيرة وتكون مطابقة للمعايير.

### القياس الكمي للخمج بالأحياء الدقيقة

لقد تم تحسين المقايسات التشخيصية الجزيئية وأصبحت مطابقة للمعايير بهدف إنجاز تعداد كمي موثوق للتتالي المورثي الجرثومي في العينات السريرية. لقد أعطت هذه المقايسات الكمية دليلاً على أن حجم التضاعف الجرثومي ينبئ عن نتيجة المرض في الخمج بالـ HIV. وعلاوة على ذلك، تستطيع التطبيقات التالية لهذه التقنيات على العينات السريرية أن تراقب فعالية المعالجة ضد HIV وHCV.

### تحري العلامات المورثية للمقاومة للصادات

تعتبر مقاومة الأحياء الدقيقة للمداخلات العلاجية مشكلة متزايدة في الأمراض الخمجية. عندما يتم التعرف على النتائج المورثية التي تعطي المقاومة للعلاجات يصبح بالإمكان تطبيق المقايسات لتحري هذه النتائج في العينات السريرية وإعطاء معلومات يمكن استخدامها لاختيار الحميات المشاركات العلاجية. لقد أعطت التحاليل المباشرة لنتائج HIV المصورية معلومات مورثية يمكن أن تتنبئ بفشل نماذج معينة من العلاج، ويمكن تطبيق هذه المعلومات لاختيار الحميات العلاجية لتعزيز احتمال فعالية المعالجة.

## التشخيص بواسطة عزل المتعضية في الزرع

يعتبر عزل كائن هي دقيق واحد من مكان مخموج دليلاً على أن الخمج ناجم عن هذه المتعضية. لكن يجب تفسير المعلومات المأخوذة من الزرع تبعاً للمعطيات السريرية، على سبيل المثال، يمكن أن تكون الزروع المأخوذة من أمكنة ملوثة عادة (مثلاً المهبل والبلعوم) زائدة النمو لعوامل متعايشة غير ممرضة وتكون المتعضيات شديدة الحساسية مثل النايسريات البنية صعبة التمييز إلا إذا زُرعت على وسط انتقائي لنموها. وبشكل مشابه، يمكن أن تكون الزروع المأخوذة من القشع المبصوق أيضاً غير قابلة للتفسير إذا ما كانت ملوثة بشكل كبير باللعاب. يعتبر زرع المتعضية من أماكن عقيمة عادة دليلاً منطقياً على الخمج بهذه المتعضية وبالمقابل. فقد ينجم الفشل في زرع متعضية

ببساطة عن الظروف الغير كافية للزرع (على سبيل المثال، قيح عقيم مأخوذ من خراجة في الدماغ وزرع فقط على وسط هوائي). معظم خراجات الدماغ تنتج عن الجراثيم اللاهوائية التي لا تنمو في الشروط الهوائية. وبذلك يجب على الطبيب عند تقديم العينات للزرع أن ينبه المخبر للعوامل الممرضة المحتملة.

لا تعتبر تلوينات غرام للعينات المقدمة للزرع غالباً أنها مساعدات قيمة في تفسير نتائج الزرع. يمكن أن يكشف تلوين القشع بملون غرام بسهولة التلوث باللعاب وذلك في حال رؤية خلايا بشروية قشرية في العينة. ومن جهة أخرى فإن ظهور جراثيم بتلوين غرام رغم الزرع السلبي يدل على الخمج بالمتعضيات بكثافة عالية وضمن العدلات يدل أيضاً على أن هذه الجراثيم المتوافقة المعزولة تسبب مرضاً أكثر من كونها مستعمرة للمريض أو ملوثة للعينة. يمكن لتلوين العينة السريرية الأساسية بملون غرام أن يساعد في تحديد الأهمية النسبية للجراثيم المعزولة المختلفة عندما تظهر المزارع وجود فلورا مختلطة.

## عزل الفيروسات

إن عزل الفيروسات مكلف مرهق، وذلك لأن كل العوامل الممرضة الفيروسية التي يمكن زرعها تتطلب وجود خلايا حقيقية النوى كي تنمو ضمنها. يجب نقل غسول البلعوم والمسحات الشرجية أو الزروع المأخوذة من الأمكنة المخموجة إلى المخبر بسرعة. وإذا لم يكن ذلك ممكناً، يجب وضعها في وسط نقل الفيروسات وتجميدها طوال الليل حتى يصبح بالإمكان زرعها في المخبر. تزرع بعض الفيروسات المحددة مثل فيروس عوز المناعة البشري HIV والفيروس المضخم للخلايا CMV غالباً من عينات من كامل الدم. يسمح تنبيه المخبر بالعوامل الممرضة المشكوك بها بانتقاء أفضل لخطوط الخلايا أو أجهزة الزرع. يجب أن يكون الطبيب واعياً للفيروسات التي يمكن لمخابر المشافي أن تعزلها. يدل الارتفاع مع عيارات الأضداد الخاصة بالفيروسات المعزولة بمقدار أربعة أضعاف على أن الفيروس هو المسبب للمرض أكثر من كونه مستوطناً في المنطقة التي أخذت منها العينة.

## عزل الركتسية، الكلاميديا، والمفطورات

تزرع الركتسية بشكل رئيسي في المخابر المرجعية، يوضع تشخيص داء الركتيسا عادة اعتماداً على الأسس السريرية، ويمكن تأكيده مصلياً. على الرغم من أن المتدثرات قادرة على التكاثر في الزروع الخلوية المستعملة في معظم المخابر الفيروسية في المشافي، إلا أن خمج المتدثرة غالباً ما يشخص من خلال تقنيات تحري المستضد. تستطيع المفطورات النمو على أوساط انتقائية، إلا أن فترة الحضانة الطويلة التي تحتاجها تجعل من التشخيص المصلي أداة قليلة الأهمية.

## عزل الجراثيم

يمكن تحقيق عزل العوامل الممرضة الجرثومية الشائعة بسهولة في معظم مخابر المشافي. يجب أخذ العينات مباشرة إلى المخبر. في الحالات حيث تكون الجراثيم المعزولة شديدة الحساسية (صعبة الزرع) مثل الجراثيم السحائية، وعندما تكون المخابر مغلقة، يجب وضع العينة مباشرة على وسط الزرع مع الحرص الكبير على طرق التعقيم.

يكون عزل الجراثيم عادة ذو أهمية حاسمة في التشخيص السريري. يمكن سحب العينة (قيح وسائل) عند الشك بالجراثيم اللاهوائية بواسطة محقنة وتفرغ من الهواء ثم تغلق فوهة المحقنة قبل نقلها إلى المخبر. وإلا فإنه يجب أخذ العينة مباشرة إلى المخبر أو توضع في وسط نقل لاهوائي مناسب لاستمرار حياة العوامل المرضة. يجب عدم زرع القشع لاهوائياً ما لم تكن العينة مأخوذة بواسطة الرشف الرئوي عبر الجلد أو عبر الرغامى وذلك بسبب سهولة تلوثه باللاهوائيات الفموية.

## عزل الفطور والمتفطرات

يجب معالجة عينات زرع المتفطرات والفطور وزرعها في مخابر الأحياء الدقيقة. وعلى الرغم من أن بعض الفطور والمتفطرات سريعة النمو تنمو بسهولة على الآغار النظامي المستخدم للعزل الروتيني للجراثيم، إلا أن الباقي مثل المتفطرات السرية والنوسجات ذات المحفظة يجب أن تزرع على أوساط خاصة لفترة قد تمتد لعدة أسابيع.

### آفاق مستقبلية

- الاستعمال الكبير للطرق الجزيئية في تشخيص ومراقبة الأمراض الخمجية.
- الاستعمال الكبير للفحوصات السريعة جانب السرير من أجل تشخيص الأمراض الخمجية.

## الفصل 93

# المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة

يعتبر تطور المعالجة بمضادات الأحياء الدقيقة التقدم الأكثر إثارة في الممارسة الطبية في القرن العشرين. صادات الأحياء الدقيقة هي عوامل تتداخل في الأحياء الدقيقة مما يؤدي إلى تثبيط النمو أو موت الجراثيم، الفيروسات، الفطور، الأوالي والديدان. بعضها مثل البنسلين هي منتجات طبيعية من أحياء دقيقة أخرى أو البعض الآخر مثل أدوية السلفا فهي عوامل كيميائية مركبة في المخبر. أما الصادات الباقية فهي نصف تركيبية مع تعديلات كيميائية على المواد الموجودة بشكل طبيعي، مما يسبب زيادة الفعالية (مثل Nafcillin) و/أو نقص التأثيرات السمية.

تتميز الصادات الأكثر فعالية بفعاليتها الانتقائية نسبياً ضد الأحياء الدقيقة. بعض الصادات مثل البنسلينات والأمفوتريسين B، تتداخل مع تركيب الجدار الخلوي للحي الدقيق، والذي يكون غائباً في الخلايا البشروية. البعض الآخر مثل التري ميتوبريم وأدوية السفا يثبط التركيب الإلزامي لوسائط وسبل الحموض النووية الأساسية في الأحياء الدقيقة التي لا تحتاجها الخلية البشروية. أما الباقي مثل الأسيكلوفير وهو مضاد فيروسي لا يكون فعالاً نسبياً إلى أن تستقلب بالأنظيمات المشتقة من العوامل المرضية. إن العوامل المضادة للفيروسات المطورة حديثاً تثبط انتقائياً الأنظيمات الفيروسية الضرورية من أجل التضاعف. على الرغم من أن العوامل المضادة للأحياء الدقيقة تكون انتقائية نسبياً في فعاليتها ضد الأحياء الدقيقة إلا أنها تملك درجة معتدلة من السمية للخلايا البشرية. ولذلك من المهم المراقبة بحثاً عن وجود سمية خلال المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة.

## العامل الممرض

إذا تم تحديد العامل المرض بوضوح (راجع الفصل 92) يكون عندها استخدام دواء ذو طيف فعالية ضيق (انتقائي بشدة للعامل الممرضة المسؤول عن مرض المريض عندها يجب على الطبيب أن يختار مشاركة دوائية من الأدوية الفعالة ضد العوامل الممرضة الأكثر احتمالاً في الحالة الخاصة. وفي كل حالة يجب على الطبيب أن يتبع نماذج مقاومة الصاد الشائع في المجتمع وفي مشافي معينة. بعض العوامل المرضة (مثل المكورات العقدية المجموعة A) تكون حساسة غالباً دوماً للصادات ضيقة الطيف مثل البنسلين. تكون العوامل المرضة الأخرى مثل العنقوديات مقاومة بشكل متفاوت للبنسلينات لكنها تكون حساسة غالباً دوماً للفانكومايسين. وقد تتراوح المقاومة وخاصة بين الجراثيم المكتسبة في المشافي بشكل كبير وتكون هامة في تدبير خطط المعالجة بالصادات بالحمى من أجل تقييم المشكلة السريرية بعناية وتحديد المعالجة الموجهة نحو العامل (أو العوامل) الممرض الأكثر احتمالاً بدقة. يؤدي الاستعمال الواسع الانتشار للصادات واسعة الطيف غالباً إلى ظهور سلالات مقاومة. وبالمقابل، فإنه كلما كانت حالة المريض أسوأ والطبيب غير متأكد من العامل المرض المسؤول، كان من الضروري جداً البدأ بتغطية المريض السريعة بالصادات التجريبية واسعة الطيف أيضاً تستطب المعالجة التجريبية عادة في المرضى المثبطين مناعياً، والمصابين بالحمى (مثلاً، مريض مصاب بنقص العدلات الشديد بسبب المعالجة الكيماوية). عندما يتم عزل العامل الممرض وتتم معرفة حساسيته للصادات يجب أن تنحى المعالجة التجريبية جانباً، لتحل محلها صادات معينة ذات فعالية مثالية ضد العامل الممرض المعين.

## مكان الخمج

يعتبر مكان الخمج هاماً في تحديد اختيار وجرعة الصاد. تتطلب الأخماج العميقة وأخماج تجرثم الدم جرعات من الصادات أعلى من الأخماج السطحية في الجلد والسبيل التنفسي العلوي والسبيل البولي السفلي على سبيل المثال، ويختلف اختراق الصادات لمواقع مثل السحايا والعين والبروستات بشكل كبير، وهكذا فإن معالجة الأخماج في هذه المواقع تتطلب انتقاء صادات تخترق هذه النسج بتراكيز كافية لتثبيط أو قتل العامل المرض. تعتبر السحايا مقاومة نسبياً لاختراق معظم الصادات، إلا أن الالتهاب تجعل السحايا أكثر نفوذية نوعاً ما، وهكذا فإن الجرعات العالية من الصادات هي الأساس في معالجة التهاب السحايا. يجب معالجة الأخماج الجرثومية في مواقع معينة مثل صمامات القلب أو السحايا بالصادات التي تقتل الميكروب (قاتلة للجراثيم Bactericidial) وليس بالصادات التي تثبط نموها فقط (مثبطة للجراثيم Bacteriostaic) وذلك لأن دفاعات المضيف الموضعية في هذه المواقع تكون غير كافية لتخليص المضيف من المتعضيات الخامجة. تكون الأخماج المرافقة للأجسام الأجنبية غير قابلة للشفاء بدون إزالة الجسم الأجنبي.

لا تكون الصادات عادة كافية لوحدها في معالجة الخراجات الكبيرة، على الرغم من أن العديد من الأدوية تحقق تراكيز مقبولة في جدران الخراج إلا أن الـ PH المنخفض يعاكس فعالية بعض هذه الأدوية (مثل الأمينوغليكوزيدات) وبعض الأدوية ترتبط مع كريات الدم البيضاء أو منتجاتها وتتثبط بها. كما يزيد الغدد الضخم من المتعضيات واستقلابها المنخفض في هذا الوسط غير الملائم والطبيعة المألوفة متعددة الجراثيم لبعض الخراجات، من احتمال وجود بعض

المتعضيات التي تكون مقاومة للمعالجة بالصادات. يجب تفجير معظم الخراجات خارج القحفية في كل مرة يسمح الوضع التشريحي بذلك.

## مزايا الصادات

يجب على الطبيب معرفة الحرائك الدوائية للدواء (مثلاً امتصاصة، اختراقه أمكنة مختلفة، استقلابه، وإطراحه) وتأثيراته السمية بالإضافة إلى طيف الفعالية ضد الأحياء الدقيقة الخاصة به، وذلك قبل اختيار استعماله (الجدول (93-1).

## الانتشار والإطراح

تخترق الأدوية المنحلة بالدسم مثل الكلورام فينكول والريفامبين معظم الأغشية ومن ضمنها السحايا بسهولة أكثر من المركبات الشاردية مثل الأمينوغليكوزيدات. يعتبر فهم انتشار الدواء ومعدل ومكان استقلابه وطريق إطراحه، أساسياً في اختيار الدواء والجرعة المناسبين. وتكون الأدوية التي تطرح عن طريق البول بدون تغير جيدة بشكل خاص لمعالجة أخماج السبيل البولي السفلي أو في معالجة الأخماج الجهازية في حال وجود قصور كلوي. تستقلب بعض الصادات في الكبد ويجب أن تضبط بشكل مناسب في حال وجود خلل في الوظيفة الكبدية.

**الجدول 93-1. خصائص الصادات الأكثر استخداماً**

| الصف الدوائي | موقع العمل | الإطراح/والاستقلاب | الاستعمالات/الفعالية |
|---|---|---|---|
| **الصادات الجرثومية** | | | |
| **β لاكتامات** | | | |
| البنسلين | الجدار الخلوي | كلوي | العقديات، النايسريا، اللاهوائيات الفموية |
| البنسلينات المقاومة لـ β لاكتاماز (مثل Nafcillin) | الجدار الخلوي | كلوي و/أو كبدي | العنقوديات الحساسة لـ Methicillin |
| الأمينوبنسلينات | الجدار الخلوي | كلوي | المتعضيات إيجابية الغرام، دون العنقوديات، بعض سلبيات الغرام |
| البنسلينات موسعة الطيف (مثل Mezlocillin) | الجدار الخلوي | كلوي | واسع الطيف، متعضيات إيجابية وسلبية الغرام ومن ضمنها الزوائف ولكن ليس العنقوديات |
| مثبطات الـ β لاكتاماز (مثل حمض الكلافولانيك) | تثبيط الـ β لاكتاماز | كلوي/استقلابي | يستعمل مع الأمبيسلين، البيرسلين أو التيكارسلين. يوسع طيف الفعالية ليشمل اللاهوائيات، العديد من سلبيات الغرام والعنقوديات الحساسية للميتسلين |
| **السيفالوسبورينات** | الجدار الخلوي | | |
| الجيل الأول (مثل cefazolin) | | كلوي | واسع الطيف |
| الجيل الثاني (مثل cefuroxime) | | كلوي | بعضها له فعالية ضد اللاهوائيات (مثل cefoxitin) |
| الجيل الثالث (مثل ceftriaxone) | | كلوي أو كبدي | |
| **الوحيدات الباكتام Monobactams** | | | |
| **أزتريونام Aztreonam** | الجدار الخلوي | كلوي | العصيات الهوائية إيجابية الغرام |
| **الكاربابينيمات carbapenems Imipenem/cilastatin** | الجدار الخلوي | كلوي | طيف واسع جداً، بعض المكورات المعوية والعنقوديات الحساسة للميتسلين |
| **فانكومايسين vancomycin** | الجدار الخلوي | كلوي | العنقوديات إيجابية وسلبية الكواغيولاز، الجراثيم إيجابية الغرام الأخرى |
| **سلفوناميدات/تري ميتوبريم** | تثبط تركيب الحمض | كلوي | العصيات سلبية الغرام، السالمونيلا، المتكيس الرئوي الكاريني، النوكارديا |
| **الفلوروكينولونات** | الأنظيم اللافف gyrdse لـ DNA | بعض الاستقلاب الكبدي | واسعة الطيف، تشمل الفيلقيات، العوامل الأحدث فعالة أيضاً ضد العقديات أو اللاهوائيات |
| **الميترونيدازول** | تخريب الـ DNA | استقلاب كبدي | اللاهوائيات، المطثيات الصعبة، المتحولات الأميبية، المشعرات. |

**الجدول 93-1 خصائص الصادات الأكثر استخداماً**

| الصف الدوائي | موقع العمل | الإطراح/الاستقلاب | الاستعمالات/الفعالية |
|---|---|---|---|
| *الريفامبين* | الانتساخ | استقلاب كبدي/كلوي | الوقاية من المتفطرات السلية، المكورات السحائية والمستدميات النزلية. |
| *الأمينوغليكوزيدات* | الريبوزوم | كلوي | العصيات سلبية الغرام. لا تملك فعالية في الظروف اللاهوائية |
| *الكلورامفينكول* | الريبوزوم | استقلاب كبدي/كلوي | واسع الطيف. معند خاصة ضد السالمونيلا، اللاهوائيات، الركتسيا. |
| *الكليندامايسين* | الريبوزوم | استقلاب كبدي/كلوي | لاهوائيات، المكورات إيجابية الغرام |
| *التتراسكلينات* | الريبوزوم | استقلاب كبدي/كلوي | واسعة الطيف. مفيدة خاصة في الملتويات، الركتسيا |
| ◆ الماكروليدات والأزليدات | | | |
| الاريترومايسين | الريبوزوم | كبدي | مكورات إيجابية الغرام، الفيلقيات، المفطورات |
| الازيترومايسين والكلاريترومايسين | الريبوزوم | كبدي | التراكيز داخل الخلوية العالية عززت فعاليتها ضد المتفطرات والمقوسات |
| **مضادات الفطور** | | | |
| *Polyenes* | | | |
| الأمفوتريسين β | يربط الارغوسترول الغشائي | ؟ | معظم الفطور |
| فلوسيتوزين | يحصر تركيب DNA | كلوي | داء المبيضات، المستخفيات بالمشاركة مع الأمفوتريسين β |
| *Azoles* | تحصر التركيب الحيوي لارغوستيرول | كلوي | |
| كيتوكونازول | | كبدي | داء المبيضات المخاطي، داء النوسجات الرئوي (وليس السحائي) |
| ايتراكونازول | | كبدي | داء النوسجات، داء الفطار البرعمي |
| فلوكونازول | | كلوي | داء المبيضات، داء المستخفيات، داء الفطار الكرواني |
| **مضادات الفيروسات** | | | |
| اسيكلوفير | بوليميراز الـ DNA | كلوي | الحلأ البسيط ومنه التهاب الدماغ، الحلأ النطاقي في الأفراد المثبطين مناعياً |
| Famciclovir | بوليمراز الـ DNA | | الحلأ البسيط، النطاقي |
| Ganciclovir | بوليمراز الـ DNA | كلوي | الفيروس المضخم للخلايا CMV، فيروسات الحلأ |
| Foscarmet | بوليمراز الـ DNA | | الفيروس المضخم للخلايا CMV، فيروسات الحلأ، HIV؟ |
| Cidofovir | بوليمراز الـ DNA | كلوي | الفيروس المضخم للخلايا، فيروسات الحلأ |
| أمانتيدين/ريمانتادين | إزالة الغطاء؟ | كلوي | معالجة الأنفلونزا A والوقاية منها |
| Zanamavir | الأمينيداز العصبي | كلوي | أنفلونزا A وB |
| Oseltamavir | الأمينيداز العصبي | كلوي | أنفلونزا A وB |
| الريبافيرين | تركيب RNA؟ | كبدي/كلوي | RSV، التهاب الكبد C (مشتركاً مع الانترفيرون α) |
| الانترفيرون α | معدل مناعي | | التهاب الكبد B وC، HIV؟ |
| **مضادات الفيروسات العكسية** | | | |
| مثبطات الناسخة العكسية للنوكليوزيد ˉ | الناسخة العكسية | كلوي و/أو كبدي | HIV-1 |
| مثبطات الناسخة العكسية للنوكليوزيد ˉ | الناسخة العكسية | كبدي | HIV-1 |
| مثبطات البروتياز ϕ | بروتياز HIV-1 | كبدي | HIV-1 |

* كقاعدة عامة، تملك السيفالوسبورينات الجيل الأوّل فعالية أفضل ضد المكورات إيجابية الغرام، لكن له اختراق أصغري في الجملة العصبية المركزية. بينما تملك السيفالوسبورينات الجيل الثاني فعالية أفضل نسبياً ضد الجراثيم سلبية الغرام وقد تستطيع اختراق CNS. أخيراً تملك السيفالوسبورينات الجيل الثالث طيف الفعالية الأوسع ضد الجراثيم سلبية الغرام وتخترق عادة CNS، لكنها ذات فعالية أقل نسبياً ضد المكورات إيجابية الغرام.

ˉ وتشمل Abavavir, Lamivudine, zalcitabine, Didazodine, Stavadine, Zidovodine.

ˉ وتشمل Dilavirdine, Nevirapine, efavirenz

ϕ وتشمل Amprenoivir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfimavir, Indiravir

CNS = الجملة العصبية المركزية، HIV = فيروس عوز المناعة البشري RSV = الفيروس الخلوي التنفسي.

## فعالية الدواء

يجب على الطبيب أن يعرف طيف فعالية الدواء ضد العوامل المرضة المعزولة وآلية عمل هذا الدواء وفيما إذا كان قاتلاً للجراثيم أو مثبطاً لها في التراكيز الممكن تحقيقها. وكقاعدة عامة، يغلب على الأدوية الفعالة في الجدار الخلوي أن تكون قاتلة. تكون الأدوية القاتلة للجراثيم ضرورية في معالجة الأخماج البعيدة عن استجابات المضيف الالتهابية الفعالة كما في التهاب السحايا والتهاب شغاف القلب. باستثناء الأمينوغليكوزيدات وبعض المضادات الحيوية التي تحوي الآزاليدات والماكروليدات، تكون عادة الأدوية المثبطة لتركيب البروتينات في المواقع الريبوزومية مثبطة للجراثيم.

## التأثيرات السمية للدواء

يجب أن يكون لدى الطبيب فهم شامل بمضادات استطباب الدواء كذلك التأثير الرئيسي السمي ومدى تكراره العام، هذا سوف يساعد في تقييم خطورة المعالجة وفي إرشادات المريض حول الارتكاسات الجانبية الممكنة. يجب البحث عن قصة فرط تحسس للدواء قبل وصف أي صاد، يجب تسجيل وجود أو غياب الارتكاسات السابقة للبنسلين لكل مريض. يجب اعتبار المرضى الذين لديهم سوابق فرط تحسس مباشر للبنسلين (مثل الوزيز، الشرى، انخفاض الضغط، تشنج الحنجرة أو وذمة وعائية في أي مكان) معرضين لخطر حدوث صدمة تأقية. يجب ألا يأخذ هؤلاء المرضى البنسلينات أو الأدوية المشابهة (السيفالوسبورينات أو الايميبينيم Imipenem) إذا وجدت البدائل الملائمة، يمكن استخدام محددات الأرج للبنسلين العظمى والصغرى (منتجات التحلل والتي ترتبط مع بروتينات المصل لتشكيل النواشب) للتحري والكشف عن معظم الأشخاص الذين لديهم خطورة حدوث فرط حساسية خطير، إذا تبين وجود ارتكاس للاختبار الجلدي لهذه المحددات ولا توجد بدائل مناسبة للمعالجة بالبنسلين أو المركبات المشابهة يمكن إجراء إزالة تحسس للبنسلين لهؤلاء المرضى باستعمال بروتوكول مدرج من البنسلين داخل الجلد. يجب أن تجرى عملية إزالة التحسس فقط بوجود استشارة من طبيب أمراض تحسسية خبير. المرضى الذين لديهم قصة اندفاعات حصبية الشكل غير مختلطة أو طفح متأخر بعد العلاج بالبنسلين يكون لديهم احتمال أقل لخطر حدوث فرط حساسية مباشر ويمكن أن يعالجوا بالسيفالوسبورينات حيث يبلغ خطر حدوث فرط حساسية متصالب للبنسلينات 5٪ تقريباً. وهناك دليل على أن حدوث فرط حساسية متصالب مع Aztreonam ويكون أقل شيوعاً.

## طريق الإعطاء

إن الإعطاء الفموي للصادات يستطيع غالباً الوقاية من المراضة و الكلفة المرافقة للإعطاء الخلالي (عبر الوريد أو داخل العضل). على الرغم من أن بعض الصادات (مثل الأموكسيسلين والفلوروكينولونات) تمتص بشكل جيد جداً بعد الإعطاء الفموي إلا أن معظم المرضى في المشافي المصابين بأخماج شديدة يجب أن يعالجوا ولو مبدئياً على الأقل بالصادات داخل الوريدية، لا يمكن التنبؤ عادة بالامتصاص المعوي للصادات كما أن الطريق الوريدي للإعطاء يسمح عادة بإعطاء جرعات دوائية أكبر من تلك التي يمكن تحملها عبر الطريق الفموي. يمكن أن يؤدي الإعطاء داخل العضلي لبعض الصادات إلى امتصاص دوائي ممتاز لكن يجب تجنبه في حالات وجود انخفاض ضغط (امتصاص شاذ) وحالات اضطرابات التخثر (تشكل أورام دموية). إن الإعطاء المتكرر للحقن داخل العضلية مزعج ويمكن أن يؤدي إلى تشكيل خراجات عقيمة (مثل Pentamidine).

## مدة العلاج

يجب أن تبدأ المعالجة بالصادات كجزء من خطة العلاج ولفترة محددة. في بعض الظروف يمكن تحديد مدة المعالجة المثالية بالصادات (مثلا: إن إعطاء البنسلين الفموي لمدة 10 أيام وليس 7 أيام يمنع حدوث حمى رثوية بعد التهاب البلعوم بالعقديات)، لكن في ظروف أخرى عديدة تكون مدة المعالجة تجريبية وتوضع أحياناً على أساس المسير السريري والجرثومي. يمكن معالجة أخماج الدوران الدموي بدون وجود التهاب شغاف أو أخماج بؤرية أخرى لمدة 10 إلى 14 يوماً عادة. بينما تعالج ذات الرئة بالرئويات وبفعالية لمدة 7 إلى 10 أيام.

## المشاركات الدوائية

تستطب مشاركات الصادات في الأخماج الخطيرة حيث أنها تؤمن فعالية ضد العامل الممرض أكبر من أي صاد بمفردة. تستعمل المشاركات الدوائي في بعض الحالات لمنع ظهور المقاومة (مثل أخماج المتفطرات السلية). في الحالات الأخرى تستعمل المشاركات لأنها تؤمن فعالية متآزرة ضد العامل الممرض (مثلاً، البنسلين، وهو صاد فعال في الجدار الخلوي يسهل امتصاص الأمينوغليكوزيدات من قبل المكورات المعوية. في الحالات الباقية تستخدم المشاركات في المعالجات التجريبية لتغطية طيف واسع من العوامل المرضة الكافية عندما لا يكون العامل الممرض محدداً أو عندما يكون الخمج بسبب خليط من المتعضيات (مثل تلوث البريتوان بالبرازيات). إن استعمال أكثر من دواء يزيد إمكانية حدوث التأثيرات السمية كما يزيد الكلفة، وغالباً ما يزيد من خطر حدوث الخمج الإضافي.

## مراقبة المعالجة بالصادات

يجب أن يكون الطبيب والمريض واعيين للتأثيرات السمية الكافية، ويجب أن يكونا جاهزين لإيقاف الدواء في حال حدوث تأثيرا سمية خطيرة. في بعض الصادات تكون نسبة التراكيز الفعالة إلى التراكيز السمية للدواء منخفضة كما في الأمينوغليكوزيدات. وهكذا فإنه يجب مراقبة المستويات المصلية للدواء للتأكد من الجرعات المناسبة، في بعض الأخماج المحددة (مثل التهاب الشغاف الخمجي بمتعضيات مقاومة نسبياً). إن مراقبة فعالية الصادات في المصل بعد إعطاء الدواء بقليل (الذروة) وتماماً قبل إعطاء الدواء (النقطة الدنيا) قد تساعد في اختيار الصادات واستعمالاتها. على الرغم من أن هذه التقنيات غير معايرة جيداً إلا أن الأطباء غالباً ما يضبطون الأدوية والجرعات بهدف الحفاظ على عيارات مصلية قاتلة للجراثيم تساوي 8: 1 على الأقل أثناء معالجة

حالات معينة من التهاب الشغاف الخمجي (مثل المكورات المعوية) حيث تكون نماذج مقاومة المتعضيات الدقيقة للصادات متباينة تماماً.

## العوامل المضادة للفيروسات

بما أن الفيروسات عوامل ممرضة داخل خلوية مجبرة فهي تعتمد على التداخلات مع الآلية الخلوية للمضيف بهدف إتمام دورة حياتها. وهكذا فإن العديد من خطط المعالجة المضادة للفيروسات تتحدد بسبب التأثيرات السمية على خلايا المضيف. يمكن الحصول على النوعية للفيروسات أو الخلايا المخموجة بالفيروسات عن طريق التداخل في عمل مركبات فيروسية مميزة (مثلاً البروتين M2 في فيروس الأنفلونزا والذي يعتبر هدفاً للأمانتيدين والريمانتادين) أو عن طريق تطوير أدوية مثل الأسيكلوفير الذي يجب أن يتفاعل مع الأنظيمات الفيروسية (وفي هذه الحالة تتم فسفرته بواسطة التميدين كيناز الخاص بفيروس الحلأ) قبل أن يصبح فعالاً. لكن بعكس الأدوية الصادة للجراثيم فإن العوامل المضادة للفيروسات تملك عادة طيفاً محدداً من الفعالية حيث يكون كل عامل فعال ضد عدد صغير من الفيروسات. لقد حدثت في التسعينات من القرن العشرين زيادة مثيرة في عدد وأنواع الأدوية الفعالة في معالجة الأخماج الفيروسية. لقد شكلت هذه الزيادة ثورة في مجال معالجات الأخماج الفيروسية (راجع الفصل 107). كما يتوقع حدوث تطورات إضافية في معالجة الفيروسات الأخرى (مثل التهاب الكبد B وC).

## العوامل المضادة للفطور

يعتبر العديد من الأدوية فعالاً في معالجة الأمراض الفطرية. معظمها يستهدف الغشاء الخلوي الحاوي على الارغوستيرول سواء عن طريق تثبيط تركيبه (الآزولات) أو عن طريق التجميع بقرب الارغوستيرول وزيادة نفوذية الغشاء (البولينيات). يثبط الفلوسيتوزين تركيب DNA الفطري. إن زيادة المقاومة ضد الآزولات والفلوسيتوزين بين الفطور الطبية المتعلقة بالطب تحد من استعمال هذه الأدوية عند المرضى الذين يحتاجون إلى معالجة مزمنة.

## اختبار المقاومة للصادات

عندما تزداد خيارات المعالجة يمكن التنبؤ بظهور مقاومة للمعالجة بالصادات. ولهذا يجل على الأطباء أن يكونوا متأهبين لتقييم نماذج المقاومة في عوامل ممرضة معينة. يجري حالياً اختبار المقاومة بشكل روتيني في العوامل الممرضة الجرثومية وهو يستعمل بشكل متزايد في وضع خطط المعالجة ضد الفيروسات العكسية (راجع الفصل 107). لم تتم معايرة بعض مقايسات المقاومة بشكل كامل بعد، وجميعها تتطلب بعض الخبرة لتسهيل تفسير نتائجها، وهكذا فإن تفسير مقايسات المقاومة يؤدي إلى تحديد قرارات العلاج سواء في الأخماج الخطيرة الجرثومية أو الفطرية أو الفيروسية، كما يجب مناقشتها بشكل عام مع طبيب أمراض خمجية خبير.

### آفاق مستقبلية

- الصفوف الأحدث للأدوية المضادة للفيروسات الموجهة ضد التهابات الكبد والفيروسات الأخرى.
- الصفوف الأحدث للأدوية المضادة للفيروسات العكسية الموجهة للأطوار المختلفة من التضاعف الفيروسي
- الصفوف الأحدث لمضادات الجراثيم الموجهة للعضويات المقاومة للصادات.

# الحمى والمتلازمات الحموية

## تنظيم درجة حرارة الجسم

على الرغم من أن حرارة جسم الإنسان الطبيعية تتراوح بشكل كثير إلا أن قراءات الحرارة الفموية الأكثر من 37.2°م (100.0° F) تكون عادة غير طبيعية عند الأشخاص الأصحاء يتم الحفاظ على درجة حرارة الجسم المركزية ضمن مدى ضيق. ولهذا بالنسبة لكل شخص تجاوزت لديه اختلافات درجة الحرارة اليومية 1-1.5°م يعتبرون بلا ريب غير طبيعية. يتم ضبط هذا الثبات الحراري بواسطة نوى تحت المهاد التي تحدد مجموعة من النقاط لدرجة حرارة الجسم. يتأثر الثبات الحراري بتوازن معقد بين الآليات المولدة للحرارة والآليات الحافظة للحرارة التي ترفع درجة حرارة الجسم. وبالمقابل الآليات التي تشتت الحرارة وتنقص درجة حرارة الجسم. تتولد الحرارة بانتظام كحصيلة ثانوية لاستهلاك الحرارة الجبري (مثلاً الاستقلاب الخلوي، تقلص عضلة القلب، التنفس). عندما يحتاج الجسم إلى زيادة في درجة الحرارة تولد الارتعاشات. التقلصات العضلية الغير موجهة. كمية كبيرة من الحرارة، تتقبض الأوعية المحيطية لكي تقلل من فقد الحرارة باتجاه الوسط المحيط. وبنفس الوقت يشعر الشخص بالبرد. ينشط هذا التفضيل الحراري السلوك المحافظ على الحرارة مثل التدثر ببطانية.

يحدث الفقد الجبري للحرارة باتجاه المحيط عبر الجلد وعن طريق تبخر الماء من خلال التعرق والتنفس. عندما يحتاج الجسم للتبريد تتفعل آلية فقد الحرارة. يؤدي توسع الأوعية الجلدية إلى تبيغ الأوعية الشعرية في الجلد و ارتشاح مؤقت في درجة حرارة الجسم لكن في النهاية تنخفض درجة الحرارة المركزية بسبب فقد الحرارة المتزايد عبر الجلد باتجاه الوسط المحيط الأقل حرارة. يعزز التعرق لفقد السريع للحرارة من خلال التبخر وبنفس الوقت يشعر الفرد بالدفء وينزع البطانية أو يقوم بفعاليات أخرى بهدف تعزيز فقد الحرارة.

## الحمى وفرط الحرارة

الحمى هي ارتفاع في درجة حرارة الجسم ناجمة عن زيادة في نقطة التحكم المنظمة للحرارة في ما تحت المهاد. وهكذا فإنه على الرغم من أن الحمى قد تنجم عن مواد خارجية المنشأ مثل النواتج الجرثومية إلا أن الزيادة في درجة الحرارة الجسم تتحقق من خلال آليات فيزيولوجية. وبشكل معاكس فإن ارتفاع الحرارة هي زيادة في درجة حرارة الجسم التي تتجاوز آليات الثبات الحراري الطبيعية. وكقاعدة عامة، نادراً ما تحدث درجات حرارة تزيد عن 41°م (105.8°F) فيزيولوجياً وهي تدل على حدوث فرط حرارة. يمكن أن يشاهد فرط الحرارة بعد التمرينات المجهدة، أو في المرضى المصابين بضربة حرارة.

ويحدث كرد فعل وراثي للمواد المخدرة (فرط الحرارة الخبيث)، أو في الاستجابة للفينوتيازينات (متلازمة التقبض العصبي الخبيثة) وأحياناً في المرضى المصابين باضطرابات الجملة العصبية المركزية مثل الشلل السفلي Paraplegia (راجع الفصل 117). يكون المرضى المصابين بالجلادات أيضاً غير قادرين على نشر الحرارة وبذلك فهم يعانون من فرط الحرارة (الاستحرار).

الحمى عادة هي استجابة طبيعية للخمج أو الالتهاب. تتفعل وحيدات النوى أو البالعات الكبيرة النسيجية بمحرضات عديدة لتحرير سيتوكينات متنوعة تملك فعالية مولدة للحمى (الشكل 94-1). يعتبر الانترلوكين ا(IL-1) أيضاً عاملاً مساعداً أساسياً في بدء الاستجابة المناعية. وهناك سيتوكين آخر مولد للحرارة هو العامل المنخر للورم TNFα، أو cachectin وهو يفعل ليبازليبوبروتين. ويمكن أن يلعب أيضاً دوراً في الانحلال الخلوي المناعي. كذلك يملك سيتوكين العامل المنخر للورم TNFβ، أو ما يسمى اللمفوتوكسين. خصائص مشابهة. يملك العامل الرابع وهو الانترفيرون α فعالية مضادة للفيروسات. راجع الفصل 91. كما أن الانترلوكين (IL6) الذي يقوي الخلايا البائية المكونة للغلوبولينات المناعية، يمتلك أيضاً فعالية مولدة للحمى. تفعل مولدات الحمى داخلية المنشأ النوى أمام البصرية الأمامية فيما تحت المهاد لترفع نقطة التحكم بحرارة الجسم. إن الأخماج بجميع أنماط المتعضيات الدقيقة يمكن أن تترافق مع الحمى. كما أن الأذية النسيجية المترافق مع الالتهاب الناتج كما يشاهد في احتشاء العضلة القلبية أو الاحتشاء الرئوي أو بعد الرض يمكن أن تسبب حمى. وقد تترافق بعض الخباثات مثل اللمفوما واللوكيميا وكارسينوما الخلية الكلوية والكارسينوما الكبدية مع الحمى أيضاً. تعزى هذه الحالة في بعض الحالات التي تحرير مولدات الحرارة Pyrogen داخلية المنشأ من وحيدات النوى الموجودة في الاستجابة الالتهابية المحيطة بالورم. يمكن في حالات أخرى أن تحرر الخلية الخبيثة مولدات حرارة داخلية المنشأ. تتميز العديد من الاضطرابات المتواسطة مناعياً كأمراض النسيج الضام، داء المصل وبعض الارتكاسات الدوائية بالحمى. تكون آلية حدوث الحمى في معظم حالات الحمى الناجمة عن الدواء غير معروفة. عملياً يمكن لأي اضطراب مترافق مع استجابة التهابية (مثلاً التهاب المفاصل النقرسي) أن يترافق مع حمى. كما يمكن لنقص الاضطرابات الغدية كالانسمام الدرقي، القصور الكلوي، وورم القواتم أن تؤدي إلى حمى.

إن اشتراك الحمى مع الأخماج أو الاضطرابات الالتهابية يزيد الشك حول فائدة الحمى للمضيف. مثلاً يعتبر الانترلوكين ا(IL-1) (مولد للحرارة داخلي المنشأ) حاسماً في بدء الاستجابة المناعية. كما تتعزز بعض الاستجابات المناعية في الزجاج جزئياً بارتفاع الحرارة.




**الشكل 94-1**. الآلية الإمراضية للحمى.

وتفضل بعض المتعضيات الخامجة درجات الحرارة الأقل. لكن ليس من المؤكد كون الحمى مفيدة للبشر في أي مرض خمجي إلا في حالة ممكنة وهي الإفرنجي العصبي. تكون الحمى ضارة في بعض الحالات. يمكن للحمى في المرضى المصابين بأمراض دماغية باطنة وحتى في الأشخاص الأصحاء المسنين أن تسبب تخليطاً ذهنياً وعدم توجه. يمكن للحمى وتسرع القلب الناجم عنها أن تثبط المرضى. وخاصة المسنين. المصابين بأمراض قلبية تنفسية خطيرة. يمكن أن تؤدي الحمى لدى الأطفال الصغار إلى نوب اختلاجات. يجب ضبط الحمى خاصة عندما يكون المريض منزعجاً بوضوح أو عندما تشكل الحمى خطراً خاصاً على المريض. يجب أن تعالج الحمى عند الأطفال الذين لديهم سوابق نوب اختلاجات حموية أو المرضى المصابين بقصور قلب احتقاني أو باحتشاء عضلة قلبية حديث. بمضادات الحمى مثل الساليسيلات أو الاسيتامينوفين. تستطب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDS) أو الاسيتامينوفين عند الأطفال بسبب دور الساليسيلات المسبب لمتلازمة راي Reye's.

تنتج ضربة الحرارة غالباً دوماً عن التعرض المديد لحرارة ورطوبة عاليتين في الوسط المحيط، وبطريقة أخرى تترافق عادة في الأفراد الأصحاء مع التمارين العنيفة. تتميز هذه الحالة بدرجة حرارة جسم أكبر من 40.6 (105° F) حتى تبلغ درجة الحرارة المركزية (39°م) المقاربة العلاجية الأولية الأكثر فعالية ويجب أن يتبعها تسريب وريدي بالسوائل المناسبة لتصحيح فقد السوائل والشوارد المذكورة سابقاً.

## أنماط الحمى

ينتج عن التبدلات اليومية الطبيعية في حرارة الجسم حدوث ذروة حرارة في فترة بعد الظهر المتأخرة أو الصباح الباكر. وتبقى هذه التبدلات غالباً عندما يصاب المريض بالحمى. في بعض الحالات قد تكون نماذج الحمى مساعدة في الدلالة على سبب الحمى. تدل العرواءات Rigors، وهي قشعريرة ارتعاشية حقيقية. على وجود عملية جرثومية أو خاصة في حالة خمج في مجرى الدم، رغم إمكانية حدوثها في حالات الخمج الفيروسي وكذلك في الارتكاسات الدوائية أو التالية لنقل الدم. يمكن أن تشير الحمى المعاودة Hectic fever والتي تتميز بتارجحات واسعة في درجة الحرارة إلى وجود خراج سل منتشر أو داء الكولاجين الوعائي. يمكن أن يحدث لدى المرضى المصابين بالبرداء حمى ناكسة مع نوبات قشعريرة ارتعاشية، وحمى عالية، وتفصل بين فترات الحمى فترات من 1-3 أيام تكون فيها حرارة الجسم طبيعية ووضع عام جيد نسبياً. يكون المرضى المصابين بالسل مرتاحين نسبياً وغير واعين لحرارة جسمهم المرتفعة بشكل واضح. تكون درجة حرارة أجسام المرضى المصابين بتبولن الدم uremia، الحماض الكيتوني السكري، أو القصور الكبدي أخفض بشكل عام، ولذلك فإن قراءات درجة الحرارة الطبيعية عند هؤلاء الأفراد يمكن أن يشير إلى خمج. وبشكل مشابه يكون المرضى المسنون المصابون بخمج ما غير قادرين على الرد باستجابة حموية وقد يوجد بدلاً من ذلك نقص في الشهية، تخليط ذهني، أو حتى هبوط ضغط بدون حمى. إن إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب (مثل الأسبرين، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الستيروئيدات القشرية) أيضاً يؤدي إلى تقليل أو حتى انعدام الاستجابة الحموية.

## المتلازمات الحموية الحادة

تعتبر الحمى أحد الشكاوى الأكثر شيوعاً التي تدفع المريض للحضور إلى الطبيب ويكون الاختيار في تمييز الأفراد القلائل الذين يحتاجون إلى معالجة خاصة من بين الكثيرين المصابين بأمراض حميدة محددة لذاتها. يمكن تبسيط المقاربة بتصنيف المرضى إلى 3 مجموعات: (1) المرضى الذين لديهم حمى بدون أعراض أو علامات موضعية. (2) الذين لديهم حمى واندفاعات. (3) والذين لديهم حمى واعتلال عقد لمفية، يناقش هذا الفصل فقط الحمى الناجمة عن الأحياء الدقيقة المرضة. ومن الواضح أنه يمكن لأمراض المناعة الذاتية والورمية وحالات إمراضية أخرى أن تسبب الحمى أيضاً.

### الحمى فقط

معظم المرضى الذين تكون الحمى شكواهم الوحيدة تفارقهم الحمى عفوياً أو تترافق بأعراض سريرية موضعية أو موجودات مخبرية خلال 2-3 أسابيع من بدء المرض (الجدول 94-1). يمكن اعتبار المريض بعد فترة 3 أسابيع مصاباً بحمى مجهولة السبب (FUO) وهذا دلالة على مجموعتها المحددة باعتبارات علاجية كما سيناقش لاحقاً.

الجدول 94-1, الأخماج التي تتظاهر بحمى كمظهر مفرد مسيطر

| العامل الخامج | الوبائيات/قصة تعرض | موجودات سريرية ومخبرية | التشخيص |
|---|---|---|---|
| **فيروس** | | | |
| الفيروس الأنفي، الغدي نظير الأنفلونزا، المعوي، إيكو | لا توجد (الفيروس الغدي في الأوبئة)، الطيف، جائحة | أعراض خمج طريق تنفسي علوي غالباً وأحياناً التهاب سحايا عقيم، طفح، ألم جنب، خناق حلقي | زرع شرجي وبلعومي، مصليات |
| الأنفلونزا | الشتاء، جائحات | صداع، ألم عضلي، ألم مفصلي | زرع بلعوم، مصليات |
| CMV,EBV | راجع النص | | |
| حمى قراد كولورادو | في المناطق الجنوبية الغربية، الشمالية الغربية، التعرض للقراد | مرض ذو طورين قلة بيض | زرع دم وCSF، المستضد الفيروسي المرافق للكريات الحمر (ومضان مناعي غير مباشر) |
| **جرثومي** | | | |
| *عنقوديات مذهبة* | متعاطي المخدرات الوريدية، المرضى الموضوع لديهم قنية بلاستيكية وريدية، تحال دموي، التهاب جلد | يجب نفي التهاب الشغاف | زرع الدم |
| *الليستريا وحيدة الخلية* | ضعف المناعة المتواسطة بالخلايا | يحدث لدى النصف التهاب سحايا | زرع دم وCSF |
| *السالمونيلا التيفية والسالمونيلا نظيرة التيفية* | الماء أو الطعام الملوث من قبل حامل أو مريض | صداع،ألم عضلي، إسهال أو إمساك، بقع وردية عابرة | زرع دم ونقي عظم مبكر، زرع براز متأخر |
| *العقديات* | داء القلب الصمامي | حمى خفيفة، تعب، فقر دم | زرع دم |
| **بعد التعرض للحيوانات** | | | |
| *Coxiella burnnetii* (حمى Q) | دواجن (مواشي) مجموعة | صداع خلف العين، أحياناً ذات رئة، التهاب كبد، التهاب شغاف سلبي الزرع | مصليات |
| *لولبيات interrogans* | ماء ملوث ببول الكلاب والقطط والقوارض والثدييات الصغيرة | صداع، ألم عضلي، احتقان ملتحمي المرض ثنائي الطور، التهاب سحايا عقيمة | مصليات |
| *أنواع البروسيلا* | التعرض للأغنام أو المنتجات اللبنية الملوثة | أحياناً التهاب بربخ | زرع دم ومصليات |
| *Ehrlichia Chaffeennnsis* | الجنوب والجنوب الشرقين التعرض لقراد الإبل أو الكلب | بدء حاد بصداع، حمى، ألم عضلي، قلة كريات بيض وصفيحات | PCR ومصليات |
| ***الأخماج الحبيبومية*** | | | |
| *المتفطرات السلية* | التعرض لمريض مصاب بالسل، اختبار سلين جلدي إيجابي معلوم | يشير الألم الظهري إلى الخمج الفقري تشير البيلة القيحية العقيمة أو البيلة الدموية إلى خمج كلوي | زرع وتشريح مرضي الكبد ونقي العظم |
| *النوسجات ذات المحفظة* | وديان نهر المسيسبي وأوهايو | ذات رئة، آفات فموية بلعومية | مصليات، تشريح مرضي وزرع للآفات الكبدية والفموية ونقي العظم |

CMV = الفيروس المضخم للخلايا CSF = السائل الدماغي الشوكي، EBV = فيروس ابشتاين بار، PCR = تفاعل سلسلة البوليميراز.

## الأخماج الفيروسية

**في الأفراد الشباب الأصحاء، تمثل الأمراض الحموية الحادة عادة أخماجاً فيروسية، نادراً ما يمكن معرفة العامل المسبب وهذا يعود بشكل كبير إلى أن تحديد التشخيص الدقيق نادراً ما يتطلب إجراءات علاجية ضخمة. تترافق أخماج الفيروسات الأنفية ونظيرة الأنفلونزا أو الفيروسات الغدية عادة ولكن ليس دوماً على أعراض زكام أو خمج الطريق التنفسي العلوي (سيلان أنفي، ألم في الحلق، سعال، وبحة صوت). تحدث أخماج الفيروسات المعوية وفيروسات إيكو في الصيف وعادة يكون بشكل جائحة. تعود المتلازمات الحموية غير المميزة في معظمها إلى الأخماج بالفيروسات المعوية، لكن تتأكد الآلية الإمراضية أكثر بدقة عندما يظهر طفح نقطي، التهاب سحايا عقيم، أو متلازمات غير متميزة مثل الخناق الحلقي (التهاب بلعوم حويصلي ناجم عن فيروس كوكساكي A) أو ألم جنبي حاد (حمى، ألم في جدار الصدر، تألم بالضغط ناجم عن فيروساك كوكساكيB).**

تشير المسوح المصلية أيضا إلى أن العديد من الفيروسات المحمولة في مفصليات الأرجل (فيروس التهاب الدماغ كاليفورنيا، التهاب الدماغ الخيلي الفينزويلي الشرقي والغربي، التهاب دماغ القديس لويس) تسبب عادة أمراض حموية خفيفة محددة لذاتها. تسبب الأنفلونزا ألماً في الحلق، سعال، ألم عضلي، مفصلي وصداع بالإضافة إلى الحمى، وتحدث غالباً بشكل جائحة خلال شهور الشتاء. ولكن ليس شائعاً أن تستمر الحمى أكثر من خمسة أيام في الأنفلونزا غير المختلطة.

يمكن لمتلازمات داء وحيدات النوى الناجمة عن فيروس إبشتاين بار، الخمج الأولي بالإيدز (راجع الفصل 117) والفيروس المضخم للخلايا، وفي حالات قليلة ـ المقوسات القندية، أن تتظاهر بشكل مشابه للتيفية ـ أي أنها حمى لكن مع اعتلال عقد لمفية قليل أو غير موجود. لقد نوقش كل من التشخيص والمعالجة في فقرة تالية في فصل اعتلال العقد اللمفية المعمم، وهي التظاهرة الأكثر نموذجية لهذه العمليات.

إن متلازمات داء وحيدات النوى، ما عدا الخمج بالـ HIV الحاد، تكون عادة محدودة لذاتها. ولذلك يكون الدافع لتحديد تشخيص معين قليلاً. يمكن أن تسمح الزروع الفيروسية للحلق والشرج بالإضافة إلى الأضداد النوعية للفيروسات في العينات المصلية المأخوذة من ناقة أو مصاب إصابة حادة بالقيام بتشخيص استعادي للآلية الفيروسية النوعية، إلا أن التفريق بين والأسباب الأخرى يعتبر بالمقابل ذو أهمية حاسمة.

## الأخماج الجرثومية

يمكن أن تسبب الأمراض الجرثومية خمجاً دموياً Septicemia يسيطر على الصورة السريرية (راجع الفصل 95). تسبب العنقوديات المذهبة عامة الخمج الدموي وأحياناً بدون بؤرة أولية واضحة. وقد تكون الحمى هي التظاهرة السريرية الشائعة للمرض. يجب أخذ الخمج الدموي بالعنقوديات المذهبة بعين الاعتبار في المرضى الخاضعين لمعالجة وريدية عبر كانيولا بلاستيكية أو مرضى التحال أو متعاطي المخدرات عبر الوريد والمرضى المصابين بجلادات مزمنة. في المرضى المصابين بتجرثم الدم بالعنقوديات المذهبة يكون تحديد وجود أو عدم وجود الخمج داخل الوعائي أساسياً لتحديد فترة المعالجة. الأعراض التالية أكثر نموذجية في التهاب الشغاف: خمج مكتسب من المجتمع، فترة طويلة من الأعراض، غياب بؤرة الإنتان القابلة للاستئصال (مثل الكانيولا داخل الوريدية أو خراج في النسج الرخوة)، أماكن انتقالية للخمج (مثل الصمة الرئوية الجرثومية، التهاب المفاصل، التهاب السحايا)، أعمار صغيرة، سوابق إدمان مخدرات عبر الوريد، ونفخة حديثة في القلب. يشاهد الخمج الدموي بالليستريا وحيدة النواة Listeria Monocytogene عند المرضى ذوي المناعة المتواسطة بالخلايا المثبطة. ويكون لدى حوالي نصف هؤلاء المرضى التهاب سحايا. أحياناً تفترض المتلازمة السريرية البطيئة الآلية المرضية لتجرثم الدم بالليستريا وحيدة النواة أو العنقوديات المذهبة.

يمكن أن تتظاهر الحمات المعوية أيضاً على شكل تحت حاد على الرغم من وجود تجرثم دم. إن الأنواع الأساسية الأكثر إحداثاً لهذه المتلازمة هي السالمونيلا التيفية والتي يشكل الإنسان مستودعاً لها وكذلك السالمونيلا نظيرة التيفية C,B,A. يعتبر الإنسان المستودع الرئيسي أيضاً لسلالات نظيرة التيفية لكنها تسبب مرضاً أقل شدة من السالمونيلا التيفية والتي تكتسب عن طريق تناول ماء أو طعام ملوث بمواد برازية من حامل مزمن أو مريض مصاب بالحمى التيفية. يجب أن يتم ابتلاع أعداد ضخمة من الجراثيم ($10^6$-$10^8$) حتى تسبب المرض في الثوي الطبيعي. عوامل الخطورة الرئيسية لدى الثوي هي انعدام حمض كلور الماء، سوء التغذية، الخباثات (وخاصة اللمفومات)، فقر الدم المنجلي، والعيوب الأخرى في المناعة الخلطية والخلوية. تخترق السالمونيلا التيفية الجدار المعوي وتدخل إلى الجريبات اللمفاوية (لويحات باير) حيث تتكاثر ضمن البالعات وحيدة النوى وتؤدي إلى تقرح موضعي. يحدث خمج الدم الأولي بالانتشار إلى الجهاز الشبكي البطاني (الكبد، الطحال، ونقي العظم). وبعد عدة انقسامات في هذه المواقع يحدث الخمج الدموي الثانوي ويصبح موضعاً في آفات مثل الأورام، أمهات الدم، والاحتشاءات العظمية. يؤدي خمج الحويصل الصفراوي وخاصة في حال وجود حصيات صفراوية إلى حالة حامل مزمن. يصاب المرضى بعد أسبوعين تقريباً من التعرض بحمى مديدة، قشعريرة، صداع، وألم عضلي. يمكن أن يوجد إسهال أو إمساك ولكنها لا تسيطر عادة على الصورة المرضية. أحياناً قد تظهر مجموعات من البقع الوردية (آفات حطاطية بقعية حمامية 2-4 ملم) تظهر على القسم العلوي من البطن ولكنها سريعة الزوال. إذا تركت الحمى التيفية بدون معالجة فإنها تتحلل وتزول عادة في فترة شهر واحد. لكن معدل حدوث المضاعفات يكون غالباً سبب انثقاب الأمعاء، الخمج الانتقالي، والوهن العام عند المرضى: وتتجاوز معدل الوفيات 20٪ في حال عدم المعالجة بالمضادات الحيوية: يمكن عزل السالمونيلا التيفية من الدم أو البراز لتأكيد التشخيص. يجب معالجة الحمى التيفية بالسيفالوسبورينات الجيل الثالث أو الكينولونات المفلورة.

قد يكون الخمج الجرثومي الموضع خفياً سريرياً ويتظاهر على شكل متلازمة حموية غير مميزة. يمكن للخراج داخل البطن، ذات العظم والنقي الفقرية، التهاب البلعوم بالعقديات، خمج السبيل البولي، التهاب الشغاف الخمجي وذات الرئة الباكرة أن تؤدي جميعها إلى حمى مع أدلة قليلة محيرة حول مكان الخمج. ولذلك يجب إجراء تحليل للبول، زرع للدم والحلق، صورة صدر في المرضى الحمويين الذي يبدون مظاهر تدل على وجود خمج جرثومي.

إحدى عشر حالة من استنشاق الجمرة في الولايات المتحدة، حيث أشير إلى أن هذا الخمج الجرثومي سبب جديد هام للحمى بدون علامات موضعة باكرة شوهدت هذه الحالات لدى 7 رجال مع فترات حضانة تراوحت من 5 إلى 11 يوم. يأتي المرض بطورين مع مرض أولي شبيه بالأنفلونزا ثم يتبع بمتلازمة خمجية مع كربة تنفسية شديدة. جميعهم لديهم صورة صدر شاذة. مع انصبابات جنبية مثبتة لدى الأغلبية، مع اتساع المنصف، وارتشاحات رئوية، مع معدل أعلى لزروعات الدم الإيجابية. التعرف الباكر والبدء بالمعالجة المضادة للأحياء الدقيقة للأشخاص. المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة الوقائية للأشخاص ذوي التعرض المهم حاسمة. ويتابع وبقوة الاستعمال الكامن للقاح وقائي.

## المتلازمات الحموية المترافقة مع التعرض للحيوانات

تترافق كل من الحمى Q وداء البروسيلا (الحمى المالطية) وداء البريميات مع قصة تعرض لسوائل من حيوانات مخموجة ويمكن أن يكون لها تظاهرات سريرية مماثلة.

**الحمى Q**. تعتبر الحمى Q سبباً أقل تميزاً للأدواء الحموية الحادة. يتم خمج البشر بواسطة استنشاق الجزئيات المحمولة بالهواء أو بواسطة التماس مع السوائل المشيمية أو الأمينوسية للحيوانات المخموجة. وقد يبقى مصدر التعرض الحيواني غير ملاحظ. على سبيل المثال. عندما حصل انتشار للحمى Q في جامعة كولورادو. كلية الطب، فإن 70٪ من الأشخاص المخموجين لم يكن لديهم تعرض مباشر للأغنام المخموجة.

تبدأ الحمى Q بشكل سريع جداً وهذه صفة مميزة وتترافق مع صداع شديد خلف المقلة، حمى مرتفعة، قشعريرة، وألم عضلي. يمكن أن تحدث ذات رئة أو التهاب كبد لكنها نادراً ما تكون شديدة. يوضع التشخيص غالباً بالاعتماد على الارتفاع لأربعة أضعاف في عيار الأضداد المثبتة للمتممة. إذا لم تعالج فإن هذه الحمى تمتد لفترة 2-14 يوم. تكون coxiella Burmetii حساسة للتتراسكلين والذي يجب أن يستخدم لمعالجتها (2 غ/يوم فموياً لمدة 14 يوم). قد تسبب الحمى Q التهاب شغاف ويكون هذا الالتهاب على شكل إعادة تفعيل الخمج بصورة واضحة. إن حدوث ضخامة كبدية وقلة صفيحات عند مريض كان الزرع لديه سلبياً لالتهاب شغاف يعتبر دليلاً على هذا التشخيص.

**داء البريميات الرقيقة Leptospirosis**. يحدث الخمج البشري بـ Leptospira interrogans عن طريق التعرض لبول الكلاب والقطط والثدييات البرية والقوارض المخموجة. يكون التعرض في المزارع أو في المسلخ أو أثناء رحلات الكشاف أو السباحة في ماء ملوث مألوفاً. يصاب المرضى بعد فترة حضانة تمتد حوالي أسبوع، بقشعريرة وحمى عالية وصداع وألم عضلي. يأخذ المرض غالباً سيراً ذا طورين خلال الطور الثاني من المرض تكون الحمى أقل وضوحاً لكن الصداع والألم العضلي شديدين جداً ويصحب الغثيان والإقياء والألم البطني أعراضاً بارزة. ويكون التهاب السحايا العقيم التظاهرة الأهم في الطور الثاني أو المناعي للمرض. يعتبر انصباب الملتحمة العينية مع وجود أوعية ملتوية (تشبه نازعة السدادات الفلينية) واضحة محيطة بالحافة علامة مبكرة مفيدة في تشخيص داء البريميات الرقيقة. يمكن أن يحدث اعتلال عقد لمفية وضخامة كبد وضخامة طحال. يمكن لداء البريميات أن يتابع سيراً سريرياً أكثر شدة يتميز بقصور الوظيفة الكلوية والكبدية وتأهب للنزف (متلازمة وايل weil's). يظهر الفحص في مجهر ذو ساحة مظلمة وجود البريميات الرقيقة في سوائل البدن. يوضع التشخيص بوجود ارتفاع لأربعة أضعاف في عيار أضداد الراصات الدموية غير المباشرة. تقلل المعالجة المبكرة بالصادات من فترة الحمى وقد تنقص المضاعفات، لكن حتى تكون الصادات فعالة يفترض أن تعطى قبل تشكل المصليات. تكون المعالجة بالبنسلين G2.4-3.6 مليون وحدة/يوم. أو بالتتراسكلين 2.0 غ/يوم فموياً فعالة.

**داء البروسيلا Brucellosis**. تخمج أنواع البروسيلا الجهاز البولي التناسلي للماشية (البروسيلا المجهضة)، والخنازير (البروسيلا الخنزيرية) والماعز (البروسيلا المالطية). يتعرض الأشخاص للخمج مهنياً أو بتناول منتجات لبنية غير مبسترة. يتميز الداء الحاد بالقشعريرة والحمى والصداع والألم المفصلي وأحياناً باعتلال العقد اللمفية والضخامة الكبدية والطحالية. يمكن أثناء تجرثم الدم المرافق أن تنزرع الجراثيم في أي عضو. يعد التهاب البربخ و الخصية والإصابة الفقرية أو الحرقفية العجزية موجودات موضعة مميزة. يمكن أن ينكس داء البروسيلا أو يدخل في المرحلة المزمنة مع أو بدون المعالجة الصحيحة بالصادات في المرحلة الحادة. يمكن عزل أنواع البروسيلا من الدم أو السوائل الأخرى العقيمة عادة. لكن تتطلب المتعضية وسطاً خاصاً وظروفاً معينة حتى تنمو وإلا يوضع التشخيص اعتماداً على المصليات. تتكون المعالجة من Doxycyclin 100 مغ مرتين يومياً والريفامبين Rifampin 600 مغ/يوم يعطى فموياً لمدة 21 يوم تعتبر المشاركة بين trimethoprim 480 مغ/يوم مع السلفوميتوكسازول sulfamcthoxazole 2400 مغ/يوم فموياً بديلاً مقبولاً (وخاصة في الأطفال) لكن قد يحدث النكس بشكل متكرر.

## الخمج الحبيبومي

**التدرن Tuberculosis**. يمكن للتدرن خارج الرئوي والتدرن الدخني أن يتظاهر أيضاً كمتلازمات حموية. قد تكون صورة الصدر الأولية في التدرن المنتشر طبيعية وتكون اختبارات السلين غالباً غير متفاعلة. تكون هذه الحالة واقعية بشكل خاص عند المرضى المسنين. ويجب دائماً أن تشير F40 إلى هذه الإمكانية. تكون فائدة الخزعة الكبدية وخزعة نقي العظم عظيمة في الداء الدخني. يمكن أن يتظاهر السل البولي أو الفقري على شكل حمى غير مفسرة. لكن القصة الدقيقة وتحليل البول وتصوير الحويضة عبر الوريد والصور الشعاعية للعمود الفقري يجب أن تظهر مكان النسيج المصاب. يجب معالجة التدرن خارج الرئوي في الشهرين الأوليين بـ Isoniazid، 300 مغ فموياً، Rifampin، 600 مغ فموياً، Ethambutol 10 ملغ/كغ/يوم، وpyrazinamid 15-30 ملغ/كغ (حد أقصى 2 غ/يوم) فموياً. ثم بعد ذلك تتابع المعالجة بالإيزونيازيد والريفامبين لمدة 7 اشهر (تكون أطول في حالات السل العظمي). يمكن إيقاف الايتامبتول عندما تظهر المتعضية أنها حساسة للإيزونيازيد. قد تكون الستيروئيدات مفيدة كإجراء داعم في المريض المصاب بسمية جهازية شديدة أو بإصابة جملة عصبية مركزية (راجع الفصل 96). ويجب إنقاص جرعة الستيروئيدات حالما يظهر المريض تحسناً في الأعراض.

**داء النوسجات Histoplasmosis**. يكون معظم الأفراد المقيمين في الأماكن المستوطنة في وادي نهري المسيسبي وأوهايو مصابين بداء حموي تحت سريري محدد لذاته وكتظاهرة لداء النوسجات الرئوي الحاد. على الرغم من أن المرضى قد يشكون من ألم في الصدر أو سعال إلا أن الفحص السريري للصدر يكون سلبياً عادة بالرغم من أن الموجودات المرضية على الصور الشعاعية، حيث توجد ارتشاحات واعتلال عقد منصفية وسرية. وبذلك فإنه في غياب الصور الشعاعية فإنه من السهل إغفال إصابة الطرق التنفسية السفلية للمرض. تكون عيارات تثبيت المتممة المرتفعة على الأقل 32: 1 أو لأربعة أضعاف، موجهة نحو تشخيص داء النوسجات الحاد. على الرغم من أن الزوال السريع للأعراض هو العادة، إلا أن حدوث إصابة مديدة (أكثر من 2-3 أسابيع) غير شائع وقد يتطلب معالجة مضادة للفطور

بالأمفوتريسين B والايتراكونـازول. يمكـن أن يحـدث داء النوسـجات المنتشر كنتيجة لإعادة تفعيل الخمج الكامن في الأفراد مكبوتي المناعة (مثل المصابين بفيروس ATDS] HIV]) أو قد يعكس خمجاً أولياً غير مضبوط أو مضبوط بشكل جزئي. وتكون الإصابة الحموية في مثل هؤلاء المرضى بارزة.

يمكن أن توجد عادة عقيدات فموية بلعومية وآفات متقرحة بشكل شائع في داء النوسجات المنتشر. تسمح الخزعة المأخوذة من هذه الآفات بالتشخيص السريع للمرض. تكون الدراسات المصلية أقل إفادة في داء النوسجات المنتشر لأنها تكون إيجابية في أقل من نصف الحالات، لكن الزروع والعينات المأخوذة من نقي العظم والملونة بميتينامين الفضة يجب أن تحدد التشخيص. في مرضى الإيدز يكون تحري مستضدات النوسجات في البول منبئاً حساساً لوجود الخمج المنتشر. يعالج داء النوسجات بالأمفوتريسين B 0.5-0.6 مغ/كغ/يوم عن طريق الوريد حتى الوصول لجرعة كلية 2-3 غ. ويبدو أن الايتراكونازول 400-600 مغ/يوم لمدة 6-12 شهراً بشكل بديلاً فعالاً للمرضى غير القادرين على تحمل الأمفوتريسين B والذين ليس لديهم إصابة سحائية.

**الأخماج الحبيبومية الأخرى.** تؤدي البرداء (Malaria) إلى نوبات حموية قد تحدث في بعض الحالات كل 48 ساعة (المتصورات النشيطة P.vivax) إلى 72 ساعة (متصوررة ملارية P.Malaria). يجب الشك بالتشخيص عند المسافرين العائدين من مناطق موبوءة أو عند متعاطي المخدرات الوريدية أو عند متلقي دم منقول. تسبب المتصورات المنجلية P.Falciparum مستويات عالية من تطفل الدم، (تلوث الدم بالطفيليات parasitemia) وتكون مترافقة مع نسبة وفيات عالية ما لم يشخص ويعالج المرض بشكل سريع. يحدث في هذا الشكل من البرداء حمى يومية. على الرغم من أن المتصورات النشيطة، والمتصورات الملارية قد تسبب خمجاً ناكساً مباشراً بعد الخمج الأولي بسبب الخمج خارج الكريات الحمر الكامن، إلا أن مسيرة المرض تكون أخف. إن ظهور الطفيليات في لطاخات الدم يؤكد تشخيص البرداء.

قد يتظاهر العديد إن لم يكن معظم الأمراض الخمجية بالحمى كعرض أول مع مشاركة تحت سريرية أو عرضية لأجهزة عضوية معنية. الأمثلة على ذلك تشمل داء المستخفيات، داء الفطار الكرواني، داء البيغاء، الخمج بأنواع الفيلقيات، وأخماج المفطورات الرئوية. تؤدي إصابة هذه العوامل الممرضة للرئة إلى أعراض قليلة في الفحص السريري غالباً، إلا أن صورة الصدر تظهر شذوذات أكثر وضوحاً من المأخوذة من الشك السريري.

## الحمى والطفح

يمكن لبعض المتلازمات الحموية التي نوقشت للتو أن تترافق مع طفح (الجدول 94-2). لكن يتناول هذا المقطع الأمراض التي يكون فيها الطفح عرضاً بارزاً للمرض. إن أخطر الأخماج المهددة للحياة والتي تترافق مع حمى وطفح تتضمن خمج الدم بالمكورات السحائية، تجرثم الدم بالعنقوديات وحمى الجبال الصخرية المبقعة.

| الجدول 94-2. التشخيص التفريقي للعوامل الخامجة المسببة للطفح والحمى |
|---|
| حمامى حطاطية بقعية |
| الفيروسات المعوية |
| EBV,CMV، المقوسات القندية |
| خمج الإيدز الحاد |
| فيروس حمى قراد colorado |
| السالمونيلا التيفية |
| البريميات interrogans |
| فيروس الحصبة |
| فيروس الحصبة الألمانية |
| فيروس التهاب الكبد B |
| اللوائيات الشاحبة |
| البارفوفيروس B19 |
| فيروس الحلأ البشري 6 (HHV6) |
| الحويصلية |
| الحلأ النطاقي |
| فيروس الحلأ البسيط |
| فيروس كوكساكي A |
| ضمات vulnificus |
| الخيرات الجلدية |
| النايسريات البنية |
| النايسريات السحائية |
| الركتسيا الركتسية (حمى الجبال الصخرية المبقعة) |
| الركتسيا التيفوسية (التيفوس الجرذي) Ehrlichia chaffeensis |
| فيروسات العقديات المخضرة (التهاب شغاف) |
| الحمامى المنتشرة |
| العقديات مجموعة A (حمى قرمزية - متلازمة الصدمة السمية) |
| العنقوديات المذهبة (متلازمة الصدمة السمية) |
| الطفح المميز |
| القوباء النخرية - الزوائف الزنجارية |
| الحمامى المزمنة المهاجرة - داء لايم |
| آفات الغشاء المخاطي |
| التهاب البلعوم الحويصلي - فيروس كوكساكي A |
| الخيرات الحنكية - الحصبة، EBV، الحمى القرمزية (العقديات مجموعة A) |
| الحمامى، متلازمة الصدمة السمية (العنقوديات المذهبة، العقديات مجموعة A) |
| الآفات القرحية العقيدية الفموية - التوسجات ذات المحفظة |
| بقع كوبليك - فيروس الحصبة |

CMV = الفيروس المضخم للخلايا. EBV = فيروس ابشتاين بار. HIV = فيروس عوز المناعة البشري.

Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF)

### الأمراض الجرثومية

تكون كل الآفات الحبرية والفرفريات والقوباء النخرية مترافقة مع تجرثم الدم (راجع الفصل 95). يؤدي خمج الدم المنتشر بالمكورات البنية إلى حدوث آفات حويصلية بثرية أو نزفية أو نخرية متناثرة على قاعدة حمامية، وتكون نموذجية على الأطراف وخاصة السطوح الظهرية (راجع الفصل 106). يعتبر تجرثم الدم بالمكورات السحائية

أيضاًسبب هام للحمى والطفح الحبري الذي قد يكون متناثراً. تسبب الذيفانات الجرثومية متلازمات سريرية مميزة. يمكن أن يؤدي التهاب البلعوم أو الأخماج المترافقة مع العقديات المنتجة للذيفان المحمر إلى الحمى القرمزية.

تبدأ الحمامى المنتشرة على الجزء العلوي للصدر وتنتشر بسرعة على الرغم من أنها تعف عن الراحتين والأخمصين. توجد الآفات الحبرية الصغيرة الحمراء على الحنك ويملك الجلد قواماً يشبه ورق الزجاج ناجم عن انسداد الغدد العرقية. يبدو اللسان أولاً مغطى بلون أصفر ثم يصبح أحمر لحمي. يشفى طفح الحمى القرمزية بالتوسف تسبب الوتديات الحالة للدم أيضاً التهاب بلعوم وطفح.

لقد تم التعرف على متلازمة الصدمة السمية TSS كليان واضح في عام 1978 لأول مرة وأصبحت وبائية ي عامي 1980 و1981، ربما بسبب تسويق الحشوات فائقة الامتصاص. وتنتج هذه المتلازمة عن ذراري العنقوديات المذهبة المنتجة لذيفان متلازمة الصدمة السمية (TSST-1) ذيفانات خارجية أخرى مماثلة: يعتبر Toxic TSST-1 shock syndram toxin) عاملاً منشطاً كامناً لإنتاج IL1 من البالعات وحيدة النوى ويعزز تأثيرات الذيفان الداخلي، قد تكون هذه الميزات هامة في الآلية الإمراضية لهذه المتلازمة. لقد حدثت معظم الحالات لدى الفتيات بأعمار 15-25 سنة والسيدات اللواتي يستعملن الحشوات Tampon. تشمل الحالات الأخرى الاستعمال المديد للحجاب المانع للحمل، الولادات المهبلية أو القيصرية والجراحة الأنفية. متلازمة الصدمة السمية TSS لدى الرجال عن الأخماج السطحية والخراجات بالعنقوديات. يتطور لدى المرضى المصابين بمتلازمة الصدمة السمية TSS بدء مفاجئ لحمى مرتفعة (حرارة > 40°بين [104° F])، هبوط ضغط، غثيان وإقياء، إسهال مائي غزير، وألم عضلي ثم يتبعه في الحالات الشديدة حدوث تخليط وقلة بول. وتكون أحمرية الجلد منتشرة (طفح يشبه حرق الشمس) مع السطوح المخاطية الحمامية مميزة بشكل واضح. يحدث بعد ذلك تقشر وتوسف كثيفين للجلد وخاصة الراحتين والأخمصين. تشمل الشذوذات المخبرية حدوث ارتفاع في مستويات الأنظيمات الكبدية والعضلية، قلة صفيحات، نقص كلس الدم. يوضع التشخيص اعتماداً على الموجودات السريرية ويتطلب ذلك استبعاد تجرثم الدم بالمكورات السحائية، وداء البريميات والحصبة وNafcillin 12 غ/يوم عبر الوريد. يعتبر الفانكومايسين البديل العلاجي للعنقوديات المقاومة للنافسلين يجب نصح المريضات بعدم استخدام الحشوة في المستقبل لأن متلازمة الصدمة السمية TSS غالباً ما تنكس خلال 4 أشهر من الحادثة الأولية إذا استمر استعمال الحشوات.

قد تحدث كذلك متلازمة بالعقديات تشبه الصدمة السمية تترافق مع الذيفان A المسبب للحمى القرمزية، وذلك كاختلاط لأخماج النسج الضام بالعقديات الزمرة A وأحياناً بعد حالات من الأنفلونزا. تتضمن التظاهرات الرئيسية حدوث التهاب الهلل و/أو اللفافات مع خمج الدم، صدمة، متلازمة الكرب التنفسي الحاد (ARDS) وقصور كلوي، نقص كلس الدم ونقص صفيحات. تتألف المعالجة من البنسلين عالي الجرعة وإجراءات داعمة. يبقى معدل الوفيات عالية (>30٪) حتى بالمعالجة المثالية الحالية.

## أمراض الركتسيا

هناك 3 أمراض ركتسيا مستوطنة في الولايات المتحدة هي: حمى الجبال الصخرية المبقعة RMSF، حمى Q، والتيفوس الجرذي. لا يعتبر الطفح وصفياً لحمى Q، كما يعتبر اسم حمى الجبال الصخيرة المبقعة مغلوطاً لأن معظم الحالات تحدث في الولايات المتحدة الشمالية الشرقية. يتم انتقال العامل المسبب وهو الركتسيا الركتسية من الكلاب (أو الحيوانات البرية الصغيرة) إلى القراد ثم إلى البشر. يحدث الخمج بشكل رئيسي خلال الشهور الأكثر حرارة وهي فترة نشاط القراد الأعظمي. وقد ذكر حوالي ثلثي المرضى قصة تعرض للقراد. يحدث بعد 2-14 يوماً بدء صاعق لصداع جبهي شديد وقشعريرة وحمى وألم عضلي والتهاب ملتحمة، وفي حوالي ربع المرضى يحدث سعال وزلة تنفسية. قد يكون التشخيص في هذه النقطة غامضاً. يبدأ الطفح بشكل مميز في اليوم 3-5 من المرضى على شكل بقع حمامية 1-4 ملم على اليدين، الرسغين، القدمين والكاحلين. يمكن أن تصاب الراحتين والأخمصين أيضاً. قد يكون الطفح عابراً لكنه ينتشر عادة إلى الجذع وقد يصبح حبرياً. تتطور في بعض الحالات الشديدة جداً حدوث اعتلال تخثر داخل وعائي يجب وضع التشخيص والمعالجة الملائمة على أساس الموجودات السريرية. يظهر اختبار تثبيت المتممة النوعي ارتفاعاً في العيارات ويسمح تأكد استعدادي للتشخيص. المعالجة تكون بال Doxycyclin 100 ملغ مرتين يومياً يعطى فموياً أو خلالياً، أو بالتتراسكلين 25-50 ملغ/كغ/يوم لمدة 7 أيام ويعطى فموياً.

### داء الاهريليشيا البشري Human Ehrichosis

داء الاهريليشيا هو مرض حموي حاد ناجم عن الاهريليشيا الكافينية (داء الاهريليشيا وحيدة الخلية البشري [HME] Human Monocytic Ehrlichiosis، أو أنواع الاهريليشيا الأخرى المسببة لداء الاهريليشيا البشري جيبي الخلايا [HGE] Human Granulocytic Ehrlichiosis. يتم انتقال الاهريليشيا الكافينية مثل الركتسيا الركتسية بواسطة التعرض في الغابة إلى قراد الكلب أو الإبل ويسبب المرض، مع ذروة حدوث في أشهر الصيف. منذ تشخيصها لأول مرة عام 1986 تم تحديد حالات HME في 21 ولاية جنوبية شرقية متجاورة من مريلاند وحتى تكساس. يبدأ المرض بشكل مميز بحدوث حمى وقشعريرة وصداع وألم عضلي مع طفح حطاطي بقعي يحدث في أقل من 3/1 الحالات. على الرغم من وجود طيف واسع للمرض إلا أن نصف الحالات المميزة سريرياً تترافق مع ارتشاحات رئوية ومتلازمة الكرب التنفسي الحاد ARDS وغالباً ما يترافق مع قصور كلوي قد يتطور غالباً عند المرضى المسنين. قد يتجاوز معدل الوفيات في المرضى غير المعالجين 15٪ من مرضى المشافي.

تكون ذروة HE في تموز ويحدث في المناطق التي يوجد فيها قراد اللبود، 9٪ من المرضى يكون لديهم داء لايم أو داء البابيزيا مرافق. وهذا يتضمن أن هذه الأمراض قد تنقل بواسطة نفس الناقل. يتظاهر HE عادة كمرض لا نوعي يشبه بالنزلة مع حمى وقشعريرة ودعث وصداع وغثيان وإقياء وقلة بيض وقلة صفيحات. ويميل المسنون لأن يكون لديهم المرض أكثر شدة.

يوضع التشخيص الإفتراضي لـ HME أو HGE اعتماداً على أسس سريرية عند المرضى المصابين بأدواء حموية حادة والتي تكون عادة مترافقة مع نقص عدد الصفيحات والكريات البيض بعد التعرض

للقراد. قد تظهر لطاخات الدم المحيطية وجود متعضيات داخل خلوية تدعى Marula في الخلية البيضاء المخموجة. يكون التشخيص المصلي حساساً لكنه مفيد فقط في تأكيد التشخيص الاستعدادي. تكون المعالجة بالتتراسكلين 500 مغ 4 مرات يومياً لمدة 7 أيام فعالة في إنقاص كل من مدة وشدة المرض.

تشمل الفروق السريرية الرئيسية بين داء الاهرليشيا البشري وحمى الجبال الصخرية المبقعة RMSF التظاهرات الجلدية الأكثر شدة والأكثر شيوعاً والأبكر في RMSF والتظاهرات الرئوية الأكثر شيوعاً، والنقص الواضح في تعداد الكريات البيض في داء الاهرليشيا.

### داء لايم Lyme Disease

داء لايم هو داء شائع متعدد الأجهزة ناجم عن الخمج بالملتويات، تسببه بوريليابور غدورفيري وينتقل بواسطة القراد (Ixodex Dammini) وقد تم تجميع التقارير الأولية للحالات في بؤرة متعددة (الشمال الشرقي، ويسكونسين ومينيسوتا، كاليفورنيا، وأوريغون)، لكن يتوزع هذا الخمج بشكل كبير في أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية. يتطور لدى المرضى بعد 3 أيام - 3 أسابيع من عضة القراد - والتي غالباً لايكون المرضى واعين لها - مرض حموي يترافق عادة مع الصداع وتشنج الرقبة والألم العضلي والألم المفصلي والحمامى المزمنة المهاجرة (ECM). تبدأ الحمامى المزمنة المهاجرة على شكل بقعة أو حطاطة حمراء في مكان عضة القراد، ثم تتوسع اللطخات الحمراء الساطعة المحيطية حتى تصل إلى قطر >15 سم. كما يرى عادة شفاء مركزي جزئي للآفة، يمكن أن يصبح مركز الآفة قاسياً أو حويصلياً متنخر. يمكن أن تتواجد عدة حلقات حمراء ضمن الحافة الخارجية. وقد يظهر آفات ثانوية أصغر خلال عدة أيام. تكون الآفات دافئة لكنها غير مؤلمة، وتكون ضخامة العقد اللمفية الناحية شائعة. يتلاشى الطفح عادة في حوالي شهر واحد.

بعد عدة أسابيع من بدء الأعراض تحدث تظاهرات عصبية مهمة في أكثر منن 15٪ من المرضى. وتكون معظم هذه التظاهرات مميزة لالتهاب الدماغ والسحايا مع إصابة الأعصاب القحفية واعتلال الأعصاب وجذورها. قد يحدث شلل بيل كظاهرة معزولة. وعندما تترافق مع الحمى فإن هذه الموجودات تشير بقوة إلى داء لايم. يظهر تحليل السائل الدماغي الشوكي (CSF) في هذا الوقت حوالي 100 خلية لمفية/مل، التهاب عضلة القلب والتأمور أو ضخامة قلبية.

تحدث إصابة المفصل أخيراً في 60٪ من المرضى. يكون الألم العضلي والمفصلي شديداً في البداية. وبعد عدة أشهر غالباً ما يتطور التهاب المفصل مع تورم واضح وألم قليل في مفصل واحد أو مفصلين كبيرين وخاصة في الركبة. يمكن أن تنكس حوادث التهاب المفصل في شهور أو سنوات، ويصبح التهاب المفصل في 10٪ من المرضى مزمناً، ويحدث تآكل للغضروف والعظم. يمكن الشك بالتشخيص اعتماداً على أسس سريرية، أما تأكيد التشخيص فيتم بكشف أضداد IgM والتي تصل إلى الذروة في الأسابيع بين 3-9. يزداد IgM المصلي الكلي كما تحصل زيادة في المعقدات المناعية الحاوية على IgM والغلوبولينات القرية. يعكس مستوى IgM فعالية المرض ويعتبر مؤشراً على الإصابة العصبية، القلبية، والمفصلية. إلا أن هذه التحاليل المصلية غير دقيقة. يمكن أن تكون عيارات الأضداد سلبية في المرض المبكر وقد تكبح المعالجة الباكرة بالصادات تفاعل الأضداد. يحوي السائل المفصلي 25.000 خلية/مل تقريباً ومعظمها يكون من العدلات. يعتبر الـ PCR (تفاعل سلسلة البوليميراز) وسيلة فعالية ومستخدمة بازدياد في التشخيص الدموي، السائل المفصلي أو السائل الدماغي الشوكي (CSF).

إن معالجة التظاهرات الباكرة لداء لايم بالدوكسي سيكلين 100 ملغ مرتين يومياً لمدة 14-21 يوماً، تقي عادة من المضاعفات المتأخرة. يجب معالجة التهاب السحايا أو الإصابة القلبية أو التهاب المفصل بالبنسلين G المائي 20 مليون وحدة أو السيفترياكسون الوريدي 4 غ/يوم لمدة 14-21 يوماً، أو بالدوكسي سيكلين المديد. وقد يكون من الضروري إعادة المعالجة إذا حدث النكس.

أصبح اللقاح الذي يوفر بعض الحماية ضد داء لايم متوفراً حالياً، لكن الاستطبابات الدقيقة لم تحدد بشكل كامل بعد.

### الأخماج الفيروسية

قد يكون للطفح المرافق للأخماج الفيروسية نموذجياً بشكل كبير بحيث يمكن تحديد سبب المتلازمة الحموية بشكل واضح (الجدول 94-3). يتطلب خمج الحلأ النطاقي اعتبارات خاصة بسبب توافر الأدوية المضادة للفيروسات الفعالة. لدى المضيف العادي لا يحتاج الحماق ولا الحلأ النطاقي المحدد بقطاع جلدي خاص إلى معالجة بالأدوية المضادة للفيروسات. يتطلب الحلأ العيني معالجة مضادة للفيروسات لأنه يكون مترافقاً مع مضاعفات كامنة شديدة من ضمنها متلازمة الانضغاط الحجاجي والامتداد داخل القحفي. يكون الاسيكلوفير فعالاً أيضاً في إنقاص شدة الحماق لدى الأطفال المضعفين مناعياً وفي تحديد الانتشار خارج الجلدي للحلأ عند البالغين المضعفين مناعياً. تتميز الحميات النزفية الفيروسية ببدء مفاجئ لحمى عالية. وفي بعض الحالات تحدث مضاعفات نزفية مع معدلات وفاة عالية. تتنقل هذه الأخماج عادة بالنواقل المفصلية arthropod vectors، وتكتسب في الحالات الأخرى بالتماس المباشر مع خازن حيواني أو بالأشخاص المخموجين مع سوائل الجسم. يتضمن هذا المرض حمات الضنك dengue، Ebola hemorrhagic, Marburg hemorrhagic, lassa.

## الحمى واعتلال العقد اللمفية

تترافق العديد من الأمراض الخمجية مع درجة معينة من اعتلال العقد اللمفية. لكن في بعضها يكون اعتلال العقد اللمفية تظاهرة أساسية للمرض. يمكن تقسيم هذه الأمراض حسب كون اعتلال العقد اللمفية معمماً أو ناحياً.

### اعتلال العقد اللمفية المعمم:

### متلازمات أدواء وحيدات النوى

تعد متلازمات وحيدات النوى أسباباً مهمة للحمى واعتلال العقد اللمفية المعمم.

**خمج HIV الأولي (متلازمة الفيروس العكسي الحاد).** تتراكب الأعراض النموذجية الموجودة في خمج HIV الأولي مع تلك الخاصة بمتلازمة داء وحيدات النوى (راجع الفصل 107). على الرغم من أن معظم المرضى المصابين بمتلازمة الفيروس العكسي يحتاجون لرعاية طبية إلا أن التشخيص الصحيح لا يوضع في نسبة كبيرة من الحالات، بسبب فشل الطبيب في التفكير بخمج HIV. بسبب الأهمية الحاسمة لكل من المريض وشريكه الجنسي المتعلقة بتشخيص خمج HIV (راجع الفصل 107) فإنه من الضروري أن يؤخذ خمج HIV الأولي بعين الاعتبار في جميع المرضى المصابين بمتلازمات داء وحيدات النوى.

الجدول 94-3. الحمى والطفح في الخمج الفيروسي

| | | |
|---|---|---|
| خمج HIV الحاد | قد يحدث طفح حطاطي بقعي على الجذع كتظاهرة أولية للخمج | حمى مرافقة، ألم حلق، ضخامة عقد لمفية قد تبقى لأكثر من أسبوعين |
| فيروس كوكساكي/فيروس إيكو | حطاطي بقعي "حصبوي الشكل" 1-3 مم، زهري باهت، يبدأ على الوجه وينتشر إلى الصدر والأطراف. (حلئي الشكل) التهاب فم حويصلي مع طفح محيطي (عقيدات وحويصلات واضحة على قاعدة حمامية) تشمل الراحتين والأخمصين (داء اليد والقدم والفم) | في وقت الصيف، لا يوجد حكة أو اعتلال عقد لمفية، حالات متعددة تكون بشكل جائحات في المجتمع أو منزلية، معظمها من أمراض الطفولة. |
| الحصبة | طفح حمامي حطاطي عقدي يبدأ على الوجه وينتشر للأسفل ليصل الأطراف ومن ضمنها الراحتين والأخمصين، بقع كوبليك هي بقع رمادية مزرقة على أرضية حمراء توجد لدى المخاطية الشدقية بجانب الرحى الثانية. تحدث الحصبة اللانموذجية لدى الأشخاص الذين تلقوا لقاحاً ميتاً ومن ثم تعرضوا للحصبة، يبدأ الطفح محيطياً ويكون شروياً أو حويصلياً أو نزفياً. | فترة الحضانة 10-14 يوماً، تظهر أولاً أعراض تنفسية علوية شديدة وزكام وسعال والتهاب ملتحمة ثم تظهر بقع كوبليك ثم الطفح |
| الحصبة الألمانية | طفح حطاطي بقعي يبدأ على الوجه وينتقل للأسفل، توجد حبرات على الحنك الرخو. | فترة الحضانة 12-35 يوماً. اعتلال العقد اللمفية خلف الأذنية والعنقية الخلفية وتحت القفوية. |
| الحماق | اندفاعات حويصلية معممة، تكون الآفات في مراحل مختلفة من بقع حمامية إلى حويصلية إلى تقشرية تنتشر من الجذع بشكل انتباذي. | فترة الحضانة 14-15 يوماً، يحدث في أواخر الشتاء وأوائل الربيع. |
| فيروس الحلأ البسيط | أولي فموي: حويصلات صغيرة على البلعوم والمخاطية الفموية حيث تتقرح فتصبح مؤلمة وممضة<br>ناكس حافة قرمزية، آفة وحيدة أو آفات قليلة/ تناسلي: راجع الفصل 106 | فترة الحضانة 2-21 يوماً |
| التهاب الكبد B | العرض الأولي عند خمس المرضى شري وطفح حطاطي بقعي حمامي | ألم مفصلي، التهاب مفصلي، شذوذات في اختبارات وظيفة الكبد، المستضد B لالتهاب الكبد في الدم. |
| EBV | طفح بقعي حمامي على الجذع والأطراف الدانية، أحياناً شروي أو نزفي | يحدث بشكل عابر في 5-10٪ من المرضى خلال الأسبوع الأول من المرض |

EBV = فيروس إبشتاين بار، HIV = فيروس عوز المناعة البشري.

**خمج فيروس ابشتاين بار EBV**. يوجد لدى 90٪ من البالغين في أمريكا براهين مصلية على الخمج بفيروس EBV. معظم هذه الأخماج تحت سريرية وتحدث قبل سن 5سنوات أو في منتصف مرحلة المراهقة.

حوالي 80٪ من الحالات الظاهرة سريرياً لوحيدات النوى الخمجي سببها EBV يتطور هذا المرض بشكل حاد في مرحلة المراهقة المتأخرة بعد تماس صميمي مع أفراد لا عرضيين يطرحون الفيروس EBV عبر الطريق الفموي البلعومي. ويحدث لدى المرضى ألم في الحلق وحمى واعتلال عقد لمفية معمم. ويعاني المرض أحياناً من صداع وألم عضلي. يحدث في 5-10٪ من المرضى طفح عابر وقد يكون بقعي أو حبري أو شروي. وتكون الحبرات الحنكية موجودة غالباً ومترافقة مع التهاب البلعوم والذي قد يكون نتحياً. يكون اعتلال العقد اللمفية الرقبية وخاصة السلسلة اللمفية الخلفية بارزاً بالرغم من إمكانية حدوثه في أي مكان آخر. يكون الطحال ضخماً في حوالي 50٪ من المرضى. يمكن أن يسيطر على الصورة السريرية كل من المتلازمات التالية على الرغم من كونها نادرة: انحلال دم مناعي ذاتي، قلة صفيحات، التهاب دماغ أو التهاب سحايا عقيم. متلازمة غيلان باريه، التهاب كبد، تمزق طحال. يتظاهر ثلاثة أرباع المرضى بحدوث كثرة لمفاويات مطلقة. وكان ثلث الخلايا اللمفية على الأقل لانموذجياً في المظهر ضخماً مع هيولى أسسة ذات فجوات، حواف مدورة تتشوه غالباً بالتماس مع الخلايا الأخرى، وتكون النواة مفصصة لا مركزية. وتشير الدراسات المناعية إلى أن بعض الخلايا البائية الجائلة في الدوران تكون مخموجة بفيروس EBV وتكون الخلايا المشتركة مع كثرة اللمفاويات تائية سامة للخلايا بشكل رئيسي، وهذه قادرة على تخريب اللمفاويات الحاوية على EBV.

ويمكن مشاهدة لمفاويات لانموذجية أيضاً في الأمراض الفيروسية الأخرى (الجدول 94-4).

**الجدول 94-4. الأسباب الخمجية الأكثر شيوعاً لداء اللمفاويات اللانموذجية المتغايرة السلبية**

| |
|---|
| Babesiosis |
| الحماق chickenpox |
| الفيروس المضخم للخلايا CMV |
| فيروس إبشتاين بار EBV (وخاصة عند الأطفال) |
| الفيروس الحلئي البشري HHV6 |
| فيروس عوز المناعة البشري HIV (وخاصة خلال الانقلاب المصلي الحاد) |
| داء وحيدات النوى الخمجي |
| الملاريا |
| الحصبة |
| داء المقوسات |
| الحلأ النطاقي |
| التهاب الكبد الخمجي |

يعتبر خمج الخلايا البائية بفيروس EBV محرضاً على إنتاج أضداد متعددة النسائل. ويكون الاختبار التشخيصي وحيد اللطخة السريع حساساً ونوعياً، تحدث الإيجابية الكاذبة في حالات نادرة عند المرضى المصابين باللمفوما أو التهاب الكبد. ويكون وجود الضد IgM الموجه لمستضد المحفظة الفيروسية مشخصاً لداء وحيدات النوى الخمجي الحاد. كما يعتبر ظهور الضد الموجه للمستضد النووي مؤشراً لخمج EBV أيضاً.

يتبع داء وحيدات النوى الخمجي مساراً حميداً عادة حتى في المرضى الذين لديهم إصابة عصبية، تزول الحمى بعد 1-2 أسبوع، على الرغم من أن التعب المتبقي قد يكون مديداً. يكون لدى المرضى متلازمة مستمرة أو ناكسة مع حمى، وصداع، التهاب بلعوم، اعتلال عقد لمفية، ألم مفصلي، وأدلة مصلية على خمج EBV مزمن فعال. يجب أن يعالج المرضى عرضياً، قد يكون الأسيتامينوفين مفيداً في ألم الحلق.

ويجب تجنب الصادات وبالأخص الأمبيسلين، حيث يسبب استعماله طفحاً لدى جميع المرضى المصابين بخمج EBV، وقد تكون هذه الظاهرة أيضاً دليلاً تشخيصياً على حدوث خمج EBV. تستطب الستيروئيدات القشرية في حالات نادرة لمرضى مصابين بآفة دموية خطيرة (مثل قلة الصفيحات أو فقر الدم الانحلالي) أو المهددين بانسداد الطرق الهوائية الناجم عن ضخامة كبيرة في اللوزتين.

يجب الأخذ بعين الاعتبار حدوث خمج إضافي جرثومي حاد للبلعوم والنسج حول اللوزتين عندما يكون مسير المريض قيحياً. يظهر الجدول (94-5) التشخيص التفريقي لداء وحيدات النوى سلبي اللطاخة المفردة.

**الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalo Virus CMV**. تشير المسوح المصلية إلى أن معظم البالغين قد أصيبوا سابقاً بالفيروس المضخم للخلايا (CMV). تكون ذروة حدوث المرض في الأعمار التالية: فترة ما حول الولادة (يتم الانتقال عبر حليب الأم)، وخلال العقود الثاني إلى الرابع من العمر. يتشارك فيروس CMV مع فيروسات الحلأ الأخرى في الميل إلى عودة التفعيل وخاصة في المرضى مضعفي المناعة.

هناك نموذجان لانتقال فيروس CMV هامان خاصة في تطور اعتلال العقد اللمفية في أشخاص أصحاء مختلفين. يمكن أن ينتقل فيروس CMV عن طريق الجنس. يكون المني مصدراً ممتازاً لعزل الفيروس. ويكون تواتر أضداد الفيروس CMV والإطراح الفعال له

**الجدول 94-5. التشخيص التفريقي لداء وحيدات النوى سلبي اللطاخة المفردة.**

| |
|---|
| خمج HIV الحاد |
| داء وحيدات النوى بفيروس EBV (وخاصة عند الأطفال) |
| الفيروس المضخم للخلايا |
| داء المقوسات الحاد |
| التهاب البلعوم بالعقديات |
| التهاب الكبد الفيروسي الحاد |

EBV = فيروس إبشتاين بار، HIV = فيروس عوز المناعة البشري

مرتفعاً بشكل خاص لدى الذكور الشواذ متماثلي الجنس. يحمل نقل الدم خطورة 3% لكل وحدة دم لانتقال خمج الفيروس المضخم للخلايا CMV، يصبح الخطر أكبر في حالة إجراء جراحة القلب المفتوح أو إجراء نقل دم متعدد لاستطبابات أخرى.

يسبب الخمج الأولي بفيروس CMV حدوث نسبة هامة من حالات داء وحيدات النوى الخمجي سلبي اللطاخة المفردة (راجع الجدول 94-5). قد يكون التمييز بين CMV وEBV مستحيلاً بناء على الأسس السريرية فقط. لكن يميل فيروس CMV لأن يصيب المرضى الأكبر سناً (العمر الوسطي 29 سنة) ويؤدي لحدوث مرض أخف وقد يأخذ شكلاً شبيهاً بالحمى التيفية وهذا يعني أنه يسبب حمى مع اعتلال عقد لمفية خفيف أو معدوم. يمكن للأشكال النادرة والخطيرة لإصابة الجملة العصبية أو الإصابة الدموية والتي تحدث في خمج EBV أو تحدث أيضاً في خمج CMV، إضافة إلى إمكانية حدوث ذات الرئة أو التهاب كبد (قد يكون حبيبياً). يعتبر عزل الفيروس المضخم للخلايا من البول أو المني وكشف انقلاب التحاليل المصلية (اختبار الضد المتألق اللامباشر أو تثبيت المتممة) من السلبي إلى الإيجابي مفيداً في وضع التشخيص. لكن في مجموعات كالذكور الشواذ، حيث يكون الإطراح اللاعرضي للفيروس المضخم للخلايا أمراً مألوفاً. يكون عزل الفيروس فقط غير كاف لتحديد آلية اعتلال العقد اللمفية. يعتبر داء وحيدات النوى بفيروس CMV مرضاً محدداً لذاته ولا يحتاج ولا يستجيب لأي معالجة نوعية. قد يكون الخمج بفيروس CMV عند الأثوياء المضعفين مناعياً مهدداً للحياة، وفي هذه الظروف فإنه غالباً ما يستجيب للمعالجة طويلة الأمد بـ Ganciclovir أو بـ Foscarnet (راجع الفصل 108).

**داء المقوسات المكتسب الحاد**. يتم اكتساب المقوسات القندية عن طريق ابتلاع اللحم أو الأطعمة الأخرى الملوثة بأكياس البيوض أو عن طريق التعرض لبراز القطط. في بعض المناطق الجغرافية المحددة مثل فرنسا. يكون لدى 90% من الأفراد تأكيد مصلي في عمر 50 سنة. تكون 10-20% من الأخماج عند البالغين الطبيعيين عرضية. قد يأخذ المرض شكلاً مشابهاً لمتلازمة داء وحيدات النوى، على الرغم من اعتلال العقد اللمفية المساريقية وخلف البريتوانية والتهاب المشيمة والشبكية. قد تتطلب الضخامة العقدية اللمفية الواضحة (الملفتة للنظر) إضافة إلى إصابة سلاسل غير طبيعية (قفوية، قطنية) إجراء خزعة عقد لمفية لنفي الإصابة باللمفوما. يلاحظ اعتلال العقد اللمفية أقل من 1% من الأمراض الشبيهة بداء وحيدات النوى تعود إلى داء المقوسات. نسيجياً،

يشير التوسع البؤري للجيوب بالبالعات وحيدة النوى، إضافة إلى الخلايا الناسجة المتوضعة في محيط المراكز النتوشة وفرط التصنع الجريبي الارتكاسي إلى الإصابة بخمج المقوسات ويشك بتشخيص داء المقوسات المكتسب الحاد عند حدوث انقلاب في اختبار الضد المتألق اللامباشر من السلبي إلى الإيجابي أو بازدياد العيار أربعة أضعاف. يكون العيار عادة أكبر من 1000: 1 ويكون مترافقاً مع ازدياد في ضد IgM النوعي. يعتبر داء المقوسات الحاد محدداً لذاته لدى الأثوياء الأصحاء مناعياً ولا يتطلب أي معالجة نوعية. تعتبر الإصابة العينية الخطيرة استطباباً للمعالجة بـ Pyrimethamine مشتركاً مع الـ Sulfadazinc.

**الأدواء الحبيبومية.** قد يترافق التدرن المنتشر، داء النوسجات والغرناوية مع اعتلال عقد لمفية معمم. على الرغم من أن إصابة بعض سلاسل العقد اللمفية قد تسيطر على الصورة السريرية. تظهر خزعة العقد اللمفية حبيبومات أو فرط تنسج لانوعي.

## اعتلال العقد اللمفية الناحي

**الخمج المقيح.** تسبب أخماج العنقوديات المذهبة والعقديات مجموعة A التهاب عقد لمفية حاد قيحي. وإن أكثر العقد اللمفية إصابة هي تحت الفكية، العنقية، الإربية، الإبطية بالترتيب. تكون العقد المصابة ضخمة (<3سم)، مؤلمة وثابتة أو متموجة قد يوجد تقيح جلدي أو التهاب بلعوم أو خمج حول السن في المكان الأولي المفترض للخمج. يكون المرضى محمومين ويحدث لديهم كثرة كريات بيض. يجب رشف العقد المتموجة. وإلا يجب توجيه المعالجة بالصادات ضد العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً. تكون المعالجة بالبنسلين G مناسبة إذا كان المنشأ البلعومي أو حول السني يشير إلى خمج بالعقديات أو باللاهوائيات المختلفة. تقترح إصابة الجلد إمكانية الخمج بالعنقوديات وتعتبر استطباباً للمعالجة بالـ Nafcillin (أو Dicloxacillin). يجب تحديد الجرعة وطريق الإعطاء بناءً على شدة الخمج.

**التدرن.** تتظاهر الخنزرة scrofula، أو التهاب العقد اللمفية الرقبية الدرني بهيئة خمج تحت حاد أو مزمن. تكون الحرارة إن وجدت منخفضة، يمكن جس كتلة كبيرة للعقد اللمفية المتلبدة في العنق. إذا كانت المتفطرة الدرنية هي المتعضية المسببة فتوجد عادة أمكنة أخرى للخمج الفعال في الجسم. تعتبر المتفطرة الخنزيرية Mycobacterium scrofulaceum السبب الأكثر شيوعاً للإصابة لدى الأطفال في الولايات المتحدة. إن الخمج بهذه المتعضية أو المتفطرات اللادرنية الأخرى المقاومة يتطلب عادة معالجة بالاستئصال الجراحي.

**داء خرمشة القطة.** يجب التفكير في هذا الداء في حال اعتلال عقد لمفية ناحي مزمن بعد التعرض إلى القطط أو خرمشات القطط. يتطور بعد أسبوع واحد من التماس مع القطة عقيدة أو بثرة موضعية. يظهر بعد أسبوع آخر اعتلال عقد لمفية ناحي. قد تكون العقد اللمفية ممضة (أحياناً قد تكون شديدة الألم) أو متضخمة فقط (1-7 سم)، وتكون الحمى منخفضة الدرجة إن وجدت. تستمر ضخامة العقد اللمفية لعدة شهور. يمكن وضع التشخيص عادة على أسس سريرية. تظهر خزعة العقد اللمفية حبيبومات نخرية مع خلايا عرطلة وخراجات لولبية الشكل محاطة بخلايا بشرانية. يمكن تحديد العصيات سلبية الغرام متغايرة الأشكال (البارتونيلا الهسلية Bartonella hensclae) ضمن عينات خزعة العقدة اللمفية خلال الأسابيع الأربعة الأولى للمرض. تستطيع الاختبارات المصلية أن تؤكد التشخيص. يكون مسير المرض عادة محدداً لذاته وحميداً عند الأشخاص المؤهلين مناعياً، لكنها قد تكون مهددة للحياة عند الأشخاص المصابين بعوز مناعة شديد. لم تعرف بعد المقاربة المثلى لمعالجة مرض خرمشة القطة عند المضعفين مناعياً. لكن قد يكون الاريترومايسين أو الدوكسيسكلين مفيداً.

**الحمى العقديةالتقرحية.** تعتبر التولاريميا السبب التقليدي للحمى العقدية التقرحية. يتم اكتساب هذه المتلازمة بالتماس مع أنسجة أو سوائل الأرنب المخموجة أو عن طريق عضة قراد مخموج. يحدث لدى المرضى قشعريرة وحمى مع آفة جلدية متقرحة في مكان التلقيح، بالإضافة إلى اعتلال عقد لمفية ناحي مؤلم. عندما يتم اكتساب الخمج بالتماس مع الأرانب تكون الآفة الجلدية عادة على الأصابع أو اليد، وتكون العقد اللمفية المصابة هي الإبطية أو فوق اللقمة الأنسية للعضد. أما في الانتقال عبر القراد فتكون القرحة في الأطراف السفلية، أو المنطقة حول الشرجية أو الجذع، ويكون اعتلال العقد اللمفية فخذياً أو إربياً. تشخص معظم الحالات مصلياً لأن المحضرات الملونة بغرام تكون عادة سلبية وزرع العامل المسبب franncisella tularcnsis يكون خطيراً. يعتبر الارتفاع في عيار الراصات لأربعة أضعاف مشخصاً. يجب معالجة المرضى افتراضياً بالستربتومايسين 15-20 مغ/كغ/اليوم لمدة 7-10 أيام.

**الحمى العقدية العينية.** يمكن أن يحدث التهاب الملتحمة مع اعتلال العقد اللمفية حول الأذن في التولاريميا، داء خرمشة القطة، داء المبوغات الشعرية، خمج الحبيبوم اللمفي الزهري، أو داء الليستريا، أو التهاب الملتحمة التقرني الوبائي الناجم عن الفيروسات الغدية.

**اعتلال العقد اللمفية الإربية.** قد يكون اعتلال العقد اللمفية الإربية المترافق مع الأمراض المنقولة بالجنس آحادي الجانب أو ثنائي الجانب (الفصل 106). تكون العقد المتضخمة في الإفرنجي الأولي متباعدة قاسية وغير مؤلمة. يسبب الحبيبوم اللمفي الزهري المبكر اعتلال عقد لمفية مؤلم مع تلبد تالي للعقد المصابة وأحياناً تثبت للجلد المغطي لها والذي يتخذ لوناً أرجوانياً. يكون اعتلال العقد اللمفية في القريح أحادي الجانب غالباً ومؤلماً جداً ومكوناً من عقد لمفية مندمجة. يحدث اعتلال العقد اللمفية المؤلم أيضاً في الخمج البدئي بفيروس الحلأ التناسلي البسيط.

**الطاعون Plague.** ويتظاهر الطاعون الدبلي (Budonic) عادة بحمى وصداع وتجمع كبير للعقد اللمفية الإبطية أو الإربية، والتي تتجه نحو التقيح والنز العفوي. يعتبر التفكير بالطاعون هاماً جداً في المريض المصاب بشكل حاد في الولايات المتحدة الجنوبية مع قصة تعرض محتمل للقوارض والبراغيث. وإذا تم الشك بالطاعون فيجب إجراء زرع الدم والحصول على رشافة الدمامل Bubaes، ويجب إعطاء التتراسكلين 30-50 ملغ/كغ/اليوم مع الستربتومايسين 20-30

مغ/كغ/اليوم. تظهر المحضرات الملونة بغرام للرشافة المتألق بتشخيص سريع نوعي وهو متاح في مراكز مكافحة المرض والوقاية منه.

## الحمى مجهولة السبب

الحمى مجهولة السبب (FUO) مصطلح يطلق على الأدواء الحموية التي تتجاوز فيها الحرارة 38.3°م (101°ف) وتستمر لمدة 3 أسابيع على الأقل وتبقى غير مشخصة بعد 3 أيام في المشفى أو بعد 3 زيارات خارجية للمريض للعيادة. أدت التحسينات في الاختبارات التشخيصية اللاغازية إلى وضع تصنيفات حديثة للحمى مجهولة السبب (FUO) (الجدول 94-6) وتضم: (1) الحمى مجهولة السبب التقليدية (الكلاسيكية) حيث تكون الأسباب الأكثر شيوعاً هي الأخماج والخباثات والأمراض الالتهابية والحمى الدوائية. (2) الحمى مجهولة السبب المكتشفة من المشافي. (3) الحمى مجهولة السبب المترافقة مع قلة عدلات (≥500 خلية عدلة/مم3) (4) الحمى مجهولة السبب المترافقة مع الإيدز (راجع المناقشة اللاحقة). يبقى تقييم الحمى مجهولة السبب واحداً من المشكلات الأكثر تحدياً والتي تواجه الطبيب. معظم الأمراض التي تسبب حمى مجهولة السبب قابلة للعلاج مما يجعل متابعة التشخيص أمراً مفيداً جداً. ولا يوجد بديل عن القصة المرضية الدقيقة الشاملة والفحص السريري الدقيق. ويجب أن يكرر أخذ القصة المرضية والفحص خلال إقامة المريض في المشفى لأن السؤال المتكرر للمريض يمكن أن يكشف دليلاً مهماً في القصة من المريض، ويمكن للموجودات السريرية الهامة أن تتطور بينما ما يزال المريض في المشفى. ويمكن أن توجه هذه الأدلة السلسلة التالية للتحاليل التشخيصية. يجب أن يجرى دوماً للمرضى المصابين بحمى غير معللة اختبارات الإيدز. كما يجب تلوين وزرع عينات الآفات المأخوذة بالخزع بحثاً عن العامل الممرض. ولكنه في العديد من الحالات نجد أن البراهين المحددة غير موجودة أو أنها قد فشلت في تقديم معلومات مفيدة. وتستطيع خزعة نقي العظم في هذه الحالات أن تظهر أمراضاً حبيبومية أو ورمية حتى في غياب الدليل السريري على إصابة نقي العظم. وبشكل مشابه تستطيع خزعة الكبد أيضاً أن تظهر الآلية المسببة للحمى مجهولة السبب ولكن بشكل نادر في غياب أي دليل سريري أو مخبري على إصابة الكبد. لا يكون تنظير البطن الاستقصائي مفيداً إلا إذا وجدت علامات أو أعراض أو معطيات مخبرية تشير إلى الإمراضية داخل البطن. يمكن أن يساعد التصوير المحوري (CT) في تحديد الحاجة إلى تنظير البطن في حالات الحمى مجهولة السبب. عندما يكون التدرن هو الآلية الإمراضية المحتملة بعد فشل المتابعة الدقيقة في إعطاء التشخيص، يمكن البدء بمعالجة تجريبية بمضادات التدرن ريثما تظهر نتائج زرع نقي العظم والكبد والبول يظهر الجدول 94-7 التشاخيص الأخيرة في دراسة أكثر من 100 حالة من الحمى مجهولة السبب في عقد واحد من 1970-1980. أكدت معظم المجموعات الأكثر حداثة من حالات الحمى مجهولة السبب على ازدياد حدوث الحمى مجهولة السبب المرافقة للخباثة. ونقص في الخراجات داخل البطن بسبب الحساسية المرتفعة للتصوير الطبقي المحوري والكشف الأكبر عن الأمراض الفيروسية المديدة وخاصة CMV لدى المراهقين والبالغين الشباب. لم يظهر العدد في كل فئة لأن الاختلاف

**الجدول 94-6. الحمى مجهولة السبب (FUO) - تعاريف**

**FUO الكلاسيكية**
FUO 38.3 (101°) لعدة مرات
المدة ≤3 أسابيع
التشخيص غير مؤكد بعد الاستقصاءات (3 أيام في المشفى أو 3 زيارات خارجية للمريض للعيادة)
**الحمى مجهولة السبب المكتشفة في المشافي**
حمى ≤ 38.3 (101°ف) لعدة مرات في المريض (المقيم في المشفى).
لم تتم فترة حضانة الخمج عند دخول المشفى.
تشخيص غير مؤكد بعد 3 أيام من التقييم وتشمل فترة حضانة يومين لزرع الجراثيم.
**الحمى مجهولة السبب المترافقة مع نقص العدلات**
حمى ≤ 38.3°م (101°ف) لعدة مرات
التعداد المطلق للعدلات < 500/ميكروليتر
التشخيص غير مؤكد بعد 3 أيام من التقييم وتشمل فترة حضانة يومين لزرع الجراثيم
**الحمى مجهولة السبب المترافقة للإيدز**
حمى ≤ 38.3°م (101°ف) لعدة مرات
تشخيص مؤكد لـ HIV
حمى > شهر واحد (مريض خارجي) أو >3 أيام (مريض داخلي مقيم)
تشخيص غير مؤكد بعد 3 أيام من التقييم وتشمل فترة حضانة يومين لزرع الجراثيم

HIV = فيروس عوز المناعة البشري

**الجدول 94-7. الحمى غير محددة السبب التشخيص ممكن**

**الأخماج**
الخراجات داخل البطن
تحت حجابية
طحالية
رئحية
كبدية والسبيل الصفراوي
حوضية
متقطرية
الفيروس المضخم للخلايا CMV
أخماج السبيل البولي
التهاب الجيوب
ذات العظم والنقي
أخماج القثطرة
أخماج أخرى
**الأمراض الورمية**
أورام دموية
لمفوما لاهودجكن
ابيضاض دم
داء هوجكن
أخرى
الأورام الصلدة
**أدواء الكولاجين**
**الأدواء الحبيبومية**
**حمى مصطنعة (مفتعلة Factitious)**
**غير مشخصة**

حمى غير محددة السبب: تشخيص ومتابعة 105 حالة (1970-1980)

المكاني والزماني في كل تشخيص نوعي كان كبيراً. تستمر الأمراض الخمجية التي تسببها لحوالي ثلث هذه الحالات. ينجم الثلث الثاني عن الأورام والثلث المتبقي ينجم عن اضطرابات النسيج الضام والأدواء الحبيبومية وأمراض أخرى.

## أسباب الحمى مجهولة السبب

### الحمى

يعود حوالي ثلث الأسباب الخمجية للحمى مجهولة السبب إلى الخراجات. هذه الخراجات معظمها حوضية أو داخل البطن لأن الخراجات في الأماكن الأخرى (مثل الرئة، الدماغ، أو الخراجات السطحية) تشخص بسهولة بالتصوير الشعاعي أو كنتيجة للأعراض والعلامات التي تسببها.

تحدث الخراجات داخل البطن عادة كمضاعفة للجراحة أو لتسرب المحتويات الحشوية كما يمكن أن تشاهد في حالة انثقاب رتج كولوني. قد تتظاهر الخراجات البطنية الضخمة وبشكل مثير للاستغراب بأعراض موضعة قليلة. يحدث هذا خاصة في المسنين أو مضعفي المناعة. تحدث خراجات الكبد (راجع الفصل 101) كنتيجة لمرض التهابي للقناة الصفراوية أو الأمعاء وفي الحالة الأخيرة، تصل الجراثيم إلى الكبد عبر الجريان الدموي البابي. قد يؤهب الرض الكليل أحياناً لحدوث خراجات في الكبد أو الطحال. يتم كشف الخراجات الكبدية أو الطحالية أو تحت الحجابية بسهولة عادة بالتصوير الطبقي المحوري أو الإيكو. لكن قد يكون تشخيص الخراج داخل البطن صعباً لأنه حتى في الخراجات الكبيرة في الفراغات حول الكولون قد يكون من الصعب تمييز العرى المملوءة بالسائل من الأمعاء على الطبقي المحوري. قد يساعد كل من المسح بالغاليوم أو تحري الكريات البيض الموسومة، الإيكو، رحضة الباريوم إذا كان التشخيص غير مؤكد بعد ولم يكن التصوير الطبقي المحوري جازماً.

تعتبر الأخماج داخل الوعائية (التهاب الشغاف الخمجي، أمهات الدم الفطرية، الصفيحات العصيدية التصلبية المخموجة) أسباباً غير شائعة للحمى مجهولة السبب لأن زروع الدم تكون إيجابية عادة ما لم يتلقى المريض معالجة بالصادات خلال الأسبوعين السابقين. تترافق أخماج مواقع القثاطر داخل الوعائية أيضاً بشكل عام مع تجرثم الدم إلا إذا تحدد الخمج لمكان الإدخال. يكون وضع تشخيص خمج بطانة الوعاء أكثر صعوبة عندما يكون زرع الدم سلبياً والخمج بطيء النمو أو بمتعضيات صعبة مثل أنواع البروسيلا والكوكسيلا بورنيتي (حمى Q) أو أنواع المستدميات. ويكون الزرع صعباً بشكل خاص لدى المرضى الذين عولجوا سابقاً بالصادات. إذا كان التهاب الشغاف مشكوكاً فيجب إجراء زرع الدم بشكل متكرر لمدة أسبوع واحد على الأقل بعد إيقاف الصادات. ويجب أن ننبه المخبر الجرثومي إلى احتمال كون الخمج بمتعضيات صعبة، كما يجب البحث عن أي دليل على وجود تنبتات صمامية بواسطة الإيكو عبر المري. أحياناً يكون الشك بحدوث خمج صمامي قوياً بشكل كاف لتبرير المعالجة التجريبية بالصادات لالتهاب شغاف سلبي الزرع مفترض. على الرغم من أن معظم المرضى بذات عظم ونقي يكون لديهم ألم مكان الخمج إلا أن الأعراض الموضعية تكون غائبة أحياناً، ويتظاهر المريض بالحمى فقط. يظهر مسح العظم بالتكنيتيوم بيروفوسفات وبالغاليوم امتصاصاً في أمكنة ذات العظم والنقي. لكن المسوح الإيجابية لا تكون بالضرورة نوعية للخمج فقط، يمكن أن يكون التصوير بالرنين المغناطيسي MRI مفيداً في التمييز بين أخماج العظم وأخماج النسج الرخوة.

تعتبر أخماج المتفطرات وعموماً بالمتفطرات السلية أسباباً هامة للحمى مجهولة السبب. يكون المرضى المصابين بضعف المناعة المتواسطة بالخلايا على خطورة أكبر لحدوث التدرن الدخني (المنتشر)، كما ترى الأخماج الخفيفة بهذه المتعضية بشكل أكبر عند المرضى المسنين أو هؤلاء الذين يخضعون لتحال دموي. قد تكون الحمى هي العرض الوحيد للخمج. يكون الاختبار الجلدي للمشتق البروتيني المنقى الجدي (PPD) سلبياً لدى كل من المرضى المثبطين مناعياً والأفراد الأصحاء سابقاً المصابين بالتدرن المنتشر (الدخني). في بعض المرضى قد تظهر المراجعة الدقيقة للصور الشعاعية للصدر تكلسات قمية أو ندبات في الفص العلوي تشير إلى خمج سلي بعيد. تعتبر الكثافات المنتشرة الدقيقة (حبوب الدخن) على الصورة الشعاعية للصدر، والتي ترى بوضوح أكثر على الصورة الجانبية للصدر، دليلاً كبيراً على التدرن المنتشر. وفي هذه الحالة، تمكن خزعة الرئة عبر القصبات أو عبر فتحة من وضع التشخيص. يمكن مشاهدة نماذج شعاعية مشابهة في الغرناوية، والخمج الفطري المنتشر (مثل داء النوسجات) وبعض الخباثات. غالباً ما تظهر خزعة نقي العظم أو الكبد حبيبومات وتكون الزروع المأخوذة من هذه المناطق إيجابية في 50-90٪ من حالات التدرن المنتشر.

يمكن أن تسبب الأخماج الفيروسية كتلك الناجمة عن CMV أو EBV حميات مديدة. يمكن رؤية كلا الخمجين في البالغين الشباب الأصحاء. يكون متلقي الدم في خطر حدوث خمج ما بعد نقل الدم حاد بفيروس CMV. يمكن أن يعاني المرضى الذين تلقوا أعضاء منقولة والمرضى المضعفين مناعياً الآخرين من إعادة تفعيل خمج CMV الكامن مما يؤدي إلى حمى. قلة كريات بيض وأمراض كبدية ورئوية، تكون العقد اللمفية متضخمة غالباً في خمج EBV وتظهر لطاخة الدم المحيطة عموماً كثرة لمفاويات في الدم مع ازدياد عدد اللمفاويات اللانموذجية. يتأخر أحياناً ظهور اللمفاويات اللانموذجية عدة أسابيع بعد بدء الحمى.

يمكن أن يوضح اختبار البقعة الوحيدة الإيجابي التشخيص. قد تكون الحمى غير المعللة من مضاعفات الخمج بفيروس HIV وترد معظم الحميات المماثلة إلى العوامل المرضة الانتهازية المختلطة (راجع الفصل 107).

يتم تشخيص أخماج السبيل البولي السفلي البسيطة بسهولة بواسطة الأعراض وتحليل البول. قد تكون الأخماج المضاعفة مثل الخراجات حول الكلية أو البروستاتية خفيفة وتتظاهر على شكل حمى مجهولة السبب. بشكل عام توجد قصة خمج سابق في السبيل البولي أو شذوذ في السبيل البولي. تكون البروستات في الخراج البروستاتي ممضة عادة بالفحص الشرجي. في الحالات المشكوكة من الخراجات حول الكلية أو البروستاتية يجب إعادة التحليل البولي إذا كان طبيعياً في البداية لأن شذوذات الرسابة قد تكون متقطعة. يكشف التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو بالطبقي المحوري معظم هذه الآفات.

على الرغم من أن معظم المرضى المصابين بالتهاب جيوب تكون لديهم أعراض موضعة إلا أن الأخماج في الجيوب جانب الأنفية قد تتظاهر أحياناً بشكل حمى فقط، وخاصة بين المرضى المقيمين في المشفى الذين أجري لهم تنبيب أنفي رغامي و/أو أنفي معدي. تظهر صورة الجيوب وجود سائل في الجيوب قد تكون أخماج الجيب الوتدي صعبة الكشف إلا إذا أخذت وضعيات معينة للصورة أو أجري تصوير طبقي محوري للمنطقة.

### الأمراض الورمية

تعود ثلث حالات الحمى مجهولة السبب تقريباً إلى الأورام. تطلق بعض الأورام وخاصة دموية المنشأ والكظرية عوامل مولدة للحرارة pyrogens داخلية المنشأ. تكون آلية حدوث الحمى في باقي الأورام أقل وضوحاً ولكنها قد تنجم عن تحرر الـ pyrogen من قبل الخلايا المرتشحة أو الخلايا الالتهابية المحيطة. قد تتظاهر اللمفوما بشكل حمى مجهولة السبب، تكون هناك عادة ضخامة في العقد اللمفية أو الطحال. تتظاهر بعض اللمفومات بمرض داخل البطن فقط، قد يكون التصوير الطبقي المحوري مفيداً في كشف هذه الأورام. قد يتظاهر ابيضاض الدم أيضاً بحمى مجهولة السبب وأحياناً مع لطاخة دموية محيطية طبيعية. يظهر فحص نقي العظم زيادة في عدد الأشكال الأرومية. قد تتظاهر كارسينوما الخلية الكلوية والورم المخاطي الأذيني وكارسينوما الخلية الكبدية الأولية والانتقالات الورمية إلى الكبد على شكل حمى مجهولة السبب. تكون شذوذات الوظيفة الكبدية (وخاصة الفوسفات القلوية) شائعة في جميع هذه الأورام ما عدا الورم المخاطي الأذيني. يمكن الشك بالورم المخاطي في حال وجود نفخة قلبية وصمات متعددة الأجهزة (تحاكي التهاب الشغاف) ويشخص بسهولة بالتصوير بالإيكو القلبي. تكشف الدراسات الشعاعية للبطن وخلف البريتوان (الطبقي المحوري والتصوير بالأمواج فوق الصوتية) عموماً الأورام الأخرى. ويجب التفكير بسرطانة الكولون وأخذها بعين الاعتبار أيضاً في التشخيص التفريقي، لأن الثلث أو أكثر من المرضى المصابين بهذا التشخيص يتظاهرون بحمى منخفضة الدرجة وقد تكون عند بعضهم العلامة الوحيدة للمرض.

### الأسباب الأخرى

يعود حوالي 10٪ من حالات الحمى مجهولة السبب تقريباً إلى أدواء الكولاجين الوعائية. تشخص الذئبة الحمامية بسهولة مصلياً وبهذا فهي تشكل نسبة ضئيلة من حالات الحمى مجهولة السبب. يبقى التهاب الأوعية سبباً مهماً للحمى مجهولة السبب ويجب الشك في المرضى المخموجين المصابين بصمات/احتشاءات أو المصابين بأمراض متعددة الأجهزة. يجب التفكير بالتهاب الشرايين بالخلايا العرطلة عند المرضى الأكبرسناً والمصابين بالحمى مجهولة السبب، وخاصة في حالة وجود الألم العضلي المتعدد الرثواني (راجع الفصل 85). يمكن أن يتظاهر التهاب المفاصل الرثواني الشبابي، أو داء ستيل، على شكل حمى مجهولة السبب مع أعراض مفصلية. قد يحدث هذا المرض طفح سريع الزوال، ألم في الحلق، اعتلال غدي وكثرة الكريات البيض في الدم، ويشخص بالاعتماد على المعايير السريرية في غياب الأسباب الأخرى الكامنة للحمى.

تترافق الأدواء الحبيبومية التي لا تملك آلية إمراضية محددة مع الحمى مجهولة السبب. تصيب الغرناوية غالباً الرئة والجلد والعقد اللمفاوية، ويكون معظم المرضى عاطلين لمستضدات الاختبار الجلدي. يعتمد التشخيص على كشف حبيبومات واضحة غير متجبنة في خزعة نقي العظم، الرئة، الكبد أو النسج الأخرى. يمكن أن يتظاهر التهاب الكبد الحبيبومي على شكل حميات مديدة تمتد أحياناً لسنوات. تكون مستويات الفوسفاتاز القلوية المصلية مرتفعاً عموماً. وتظهر خزعة الكبد حبيبومات لكن لا يمكن إظهار الآلية الإمراضية الكامنة وراء هذا المرض. يشكل عدد من الاضطرابات المختلفة مثل داء كرون، وحمى البحر الأبيض المتوسط وفرط الغليسريدات الثلاثية في الدم (فرط شحوم الدم) النسبة الباقية من حالات الحمى مجهولة السبب. يجب دوماً التفكير بالحميات المتعلقة بالدواء أو الصمات الرئوية المتكررة في التشخيص التفريقي. هناك حالة مقدرة أخرى بشكل أكثر حداثة هي متلازمة فرط الغلوبولينات المناعية الغلوبولين المناعي D (IgD)، الذي يأتي بحميات مديدة دورية، التهاب بالمفاصل الكبيرة، طفح جلدي، وارتفاع في قيم IgD (100 وحدة/مل أو حتى أكثر). وتبقى أقلية مهمة (حوالي 10٪) من الحمى مجهولة السبب غير مشخصة بعد التقييم الدقيق. عانى معظم هؤلاء المرضى سابقاً من أمراض غير محدودة ولكن محددة لذاتها وتطور لدى أقل من 10٪ من هؤلاء المرضى اضطراب خطير بعد عدة سنوات من المتابعة.

## الحمى مجهولة السبب في مجموعات محددة

إلى جانب المرضى المصابين بالحمى مجهولة السبب التقليدية، هناك مجموعات أخرى متعددة من المرضى المصابين بحمى حيث يكون التشخيص غير واضح ويحتاجون إلى رعاية خاصة. تصادف هذه المجموعات الخاصة في الممارسة السريرية بشكل أكبر وتضم المرضى المصابين بحمى مجهولة السبب المشفوية nosocomial (راجع الفصل 94-6).

### الحمى مجهولة السبب المشفوية Nosocomial FUO

معظم المرضى في هذه المجموعة لديهم آليات إمراضية متآزرة مهمة حيث أنها أدت إلى قبولهم في المشفى ومعالجتهم بشكل معقد. إن البيئة المشفوية (وبخاصة في وحدات العناية المشددة) والإجراءات الراضة. والأجهزة الأجنبية والمقاومة للصادات والتغير في دفاعات المضيف بالمرض أو بالمعالجة تحدد المرحلة التي تحدث فيها مضاعفات خمجية متميزة كامنة. تعد الأخماج الجرثومية والفطرية للسبيل البولي. الجروح الناجمة عن العمليات الجراحية، والسبيل التنفسي، المجرى الدموي. الجيوب ومواضع القثطرة الوعائية أموراً مهمة. يعد التهاب الكولون بالمطثيات الصعبة سبباً مألوفاً للحمى مجهولة السبب المشفوية وخاصة إذا كان الإسهال خفيفاً أو غائباً. تضم الأسباب اللاخمجية الأخرى لـ FUO الأذيات النسيجية أو الكسور، الارتكاسات الدوائية أو الداء الصمي الخثري.

### FUO المترافقة مع قلة عدلات

تشير هذه الحمى إلى المرضى المصابين بحمى غير مشخصة في سياق قلة عدلات مديدة وشديدة. بشكل عام معظم المرضى في هذه الفئة كانوا قد تلقوا معالجة سامة للخلايا/كابتة للمناعة لمعالجة الأمراض الباطنة لديهم. وبغض النظر عن السبب فمن المألوف مصادفة الأخماج المضاعفة عندما يصبح العدد المطلق للعدلات (العدلات الناضجة والخلايا Bands أقل من 1000 خلية/ميكروليتر (وبالأخص أقل من 500 خلية/ميكروليتر). تعتبر الأخماج الجرثومية الخفيفة الأسباب الأكثر شيوعاً للحمى. وقد يكون التدهور سريعاً، تصبح المعالجة التجريبية بالصادات واسعة الطيف واجبة في المرضى المصابين بقلة عدلات بعد إجراء الزروع المناسبة. إذا كانت الزروع سلبية وبقي المريض مخموجاً يجب اعتبار المريض مصاباً بالحمى مجهولة السبب

المترافقة مع قلة العدلات. تشمل الاعتبارات الإمراضية الأمراض حول الشرجية وحول السنية، والأخماج الفطرية الخفية، وإعادة تفعيل الأمراض الفيروسية أو المتفطرية، والحمى المحدثة بالدواء. نكس الأمراض الباطنة (وخاصة الخباثات اللمفية الشبكية) وحالات الصمات الخثرية).

### FUO المرافقة للإيدز

تعتبر الحمى واحد من أكثر الأعراض شيوعاً والمشاهدة في المرضى المخموجين بفيروس HIV. يتم التفكير بالحمى مجهولة السبب المرافقة للإيدز عند إصابة المريض المخموج بال HIV بالحمى لأكثر من شهر واحد إذا كان مريضاً خارج المشفى أو لأكثر من 3 أيام إذا كان مقيماً داخل المشفى. في حالة ال HIV المتقدم تكون الأسباب الأكثر إحداثاً للحمى مجهولة السبب أمراض المتفطرات (وخاصة معقد المتفطرة الطيرية المنتشر) والخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV (التهاب شبكية أو التهاب كولون) والارتكاسات الدوائية وأخماج الخط الجرثومي (راجع الفصل 107).

## الحمى المفتعلة أو المحرضة ذاتياً

يتظاهر المرضى المصابين بالأمراض المحرضة ذاتياً أو المفتعلة بمشاكل علاجية وأخلاقية بارزة، عندما تصبح إمكانية الحمى المفتعلة أو المحرضة ذاتياً محتملة فإن العلاقة بين الطبيب و المريض سوف تتبدل. نموذجياً يستطيع الطبيب الاعتماد على صدق قصة المريض. لكن في هذه الحالة يجب أن يقوم الطبيب بدور أكثر حرية لوضع التشخيص. يكون المرضى المصابين بالحمى المفتعلة عادة صغاراً وإناثاً في الغالب والعديد منهم موظفون أو كانوا موظفين في مهن متعلقة بالصحة. يكون هؤلاء المرضى عادة واضحي الكلام ومثقفين وخبيرين في التعامل مع عائلتهم، أصدقائهم وأطبائهم. في هذه الحالات قد توفر استشارة جديدة للمريض رؤية متحررة ومفيدة للمشكلة.

تشمل أدلة الحمى المفتعلة غياب المظهر السمي على الرغم من ارتفاع درجات الحرارة، ضعف الارتفاع الملائم للنبض مع الحمى وغياب التبدلات اليومية الفيزيولوجية في الحرارة. يمكن تقييم درجات الحرارة المفتعلة المشاركة بإعادة القراءة مباشرة مع حضور الطبيب أو المرضة. يسمح استعمال ميزان الحرارة الإلكتروني بالتسجيل السريع والدقيق لدرجة حرارة المريض (راجع أيضاً الفصل 117).

يمكن أن يؤدي الحقن الذاتي بالمواد الحاوية على المسخنات Pyrogensوالتي تكون عادة وسط زرع محمل بالجراثيم أو بول أو براز إلى تجرثم دم وحمى عالية، تكون حوادث تجرثم الدم هذه عادة عديدة العوامل المرضة ومتقطعة وغالباً ما تقترح تشخيص خراج داخل البطن. لكن المرضى المصابين بتجرثم دم محرض ذاتياً قد يبدون أصحاء جيداً بين نوبات الحمى. إن حدوث تجرثم الدم بجراثيم مختلطة في شخص سليم يجب أن يشير بطريقة أخرى إلى احتمالية الخمج المفتعل. إن الاستعمال المخطور لأدوية يعرف المريض قدرتها على إحداث الحمى يمكن أن يؤدي أيضاً إلى مشكلة تشخيصية مستعصية. تكون الأدلة على وجود الحمى المفتعلة دقيقة. يكون المرضى غير ناضجين عاطفياً غالباً وبعضهم يغالي في أهميته ويخترعون جوانب غير حقيقية في سوابقهم. وبعضهم يكون رزيناً بشكل غريب في التعامل مع الخطورة الواضحة لمرضهم و الإجراءات المستخدمة في التشخيص والمعالجة. يمكن أن تؤدي مقابلة أفراد العائلة في بعض الحالات إلى كشف أدلة حول احتمال الداء المفتعل أو المحرض ذاتياً. يكون تأكيد التشخيص حاسماً ويحتاج في كثير من الحالات إلى تفتيش غرفة المريض في المشفى. على الرغم من أن معظمهم سوف ينكر دوره في تحريض أو اختلاق المرض، إلا أن التشخيص يجب أن يوضح. وتكون العناية النفسية ضرورية في هذه الحالة. يكون هؤلاء المرضى المعقدين في خطر إحداث أمراض مهددة للحياة ويستجيب بعضهم للاستشارة النفسية.

### آفاق مستقبلية

- من المتوقع أن الأعداد المتزايدة وأنماط الأثوياء المثبطين مناعياً تُخلق عبر امتداد برامج الاغتراس وسوف تضيف الأدوية المثبطة للمناعة تحديثات مهمة لتشخيص وتدبير المتلازمات الحموية.
- إن التسلسل في الجينومات الجرثومية والبشرية والتقدمات في الجينومات الوظيفية سوف تتصادم بشكل مهم مع تطور لقاحات جديدة وعلاجات للعوامل الممرضة المترافقة مع المتلازمات الحموية.
- سوف تطور تقنيات التصوير الشعاعية الومضانية وتغير طيف ال FUO.
- التقنيات الجزيئية عالية النوعية، الكيمياء النسيجية المناعية، التهجين في المكان، تضخيم الحمض النووي، سوف تستمر في تطوير وتحسين الدقة في الأسباب الخمجية للحمى وFUO.





# تجرثم الدم والمتلازمة الإنتانية

تعتبر المتلازمة الإنتانية، والتي هي الاستجابة الجهازية لعملية خمجية، سبباً رئيسياً للمراضة والوفاة عند مرضى المشافي. لقد أدى الفهم المتنامي للفيزيولوجيا الإمراضية للإنتان والتعرف على الاعتماد الحاسم بين الأنظمة الالتهابية وأنظمة التخثر، إلى تطور حديث للمعالجة الأولية لإنقاص معدل الوفيات المتعلقة بالإنتان. إن المقاربات العلاجية الجديدة التي تم تجريبها حالياً في متلازمة الإنتان ما هي إلا نتيجة لتوضيح الآليات الجزيئات للإنتان والتطبيق العملي للتقنيات الحديثة للكيمياء الحيوية وعلم الجزيئات الحيوي في التصميم الدوائي المعقول.

الأسس التي يعتمد عليها في التعريف الحالي لمتلازمة الإنتان والاضطرابات المرافقة موجودة في الجدول 95-1 و الشكل 95-1. يعرف الخمج بوجود العوامل الممرضة الحية الدقيقة في أمكنة عقيمة طبيعياً. ويمكن أن يكون عرضياً أو غير ظاهر. يقتضي تجرثم الدم وجود متعضيات يمكن زرعها من الدم. أما إنتان الدم فيقضي وجود تجرثم دم ولكن بشدة أكبر. يعبر الإنتان عن الظروف السريرية التي يوجد فيها دليل على الخمج بالإضافة إلى الاستجابة الجهازية للخمج (حمى، فرط حرارة، تسرع قلب، تسرع تنفس أو كثرة الكريات البيض / قلة الكريات البيض). تؤكد متلازمة الإنتان على ازدياد درجة الخطورة بوجود دليل على تغير تروية العضو بواحد مما يلي: نقص أكسجة، قلة بول، تبدلات عقلية، أو ارتفاع مستوى اللاكتات المصلية. يتظاهر الإنتان الشديد بدرجة أشد تقدماً من الكبت العضوي. تعبر الصدمة الإنتانية عن الإنتان مع انخفاض الضغط على الرغم من الامتلاء الوريدي الكافي بالسوائل. تعرف الصدمة الإنتانية المقاومة للعلاج بأنها صدمة امتدت لأكثر من ساعة واحدة ولا تستجيب للسوائل و/أو مقبضات الأوعية. قد تترافق أيضاً الأذيات الأخمجية (مثل الحروق الحرارية) المرض الشديد، التهاب المعثكلة الشديد، ذيفانات محددة، المعالجة بالأضداد وحيدة النسيلة لمنع حدوث رفض زراعة عضو مصمت (غير أجوف) مع ارتكاس جهازي شديد يشابه في المتلازمة الإنتانية. يشمل مصطلح متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (Systemic Inflamatory Response Syndrome) STRS، كلاً من الأسباب الخمجية واللاخمجية لاستجابة التهابية عميقة لدى المضيف مع أعراض وعلامات جهازية. تعتبر المتلازمة الإنتانية السبب الغالب لمتلازمة الاستجابة الالتهابية.

## الوبائيات

لقد ازداد حدوث الإنتان والوفيات الناتجة عنه بشكل مثير في الولايات المتحدة، وتقترح الأدلة أنّ هذا الارتفاع سوف يستمر. تعتبر الصدمة الإنتانية السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في وحدات العناية المشددة والسبب الثالث عشر من الأسباب الأكثر شيوعاً للموت في الولايات المتحدة. يبلغ معدل الحدوث 400.000 حالة تقريباً كل سنة.

يشير الجهاز الوطني للخمج المشفوي إلى وجود زيادة ملحوظة في تكرار حدوث إنتان الدم (septicemia) الناجم عن الأخماج بإيجابيات الغرام منذ عام 1985. تحدث أعلى معدلات لحدوث إنتانات الدم المكتسبة في المشفى عند مرضى السرطان وضحايا الرضوض/ الحروق وفي الرضع عالي الخطورة. تترافق أخماج الجريان الدموي المكتسبة مشفوياً مع زيادة أيام الإقامة في المشفى تبلغ 4-7 يوم وزيادة في فاتورة المشفى حوالي 4000 دولار لكل حالة. تضم العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً في الجريان الدموي: العنقوديات، العقديات، والايشيريشيا الكولونية، وأنواع الجراثيم المعوية والزوائف الزنجارية. وتكون معزولات الفطور من الجريان الدموي أقل تواجداً. يضم العوامل الوبائية الهامة التي ساهمت في ازدياد حدوث الإنتان: العدد المتزايد للأثوياء المضعفين مناعياً الناجم عن المعالجات الكيماوية الأشد تركيزاً، والفئة السكانية المعمرة، والاستعمال الواسع للإجراءات الباضعة والعمليات الجراحية المعقدة.

يوضح الجدول (95-2 المتعضيات المهمة في المتلازمة الإنتانية حسب ارتباطها مع عوامل الثوي. تضم العوامل التي تؤثر سلباً على معدل الشفاء في حالات تجرثم الدم: شدة المرض الباطن، البدء المتأخر للمعالجة الملائمة بالصادات، فوعة العامل الممرض (الزوائف الزنجارية)، طرفي العمر، مكان الخمج (التنفسي أشيع من البطني والبطني أشيع من البولي)، الاكتساب المشفوي، الخمج بجراثيم متعددة، وتطور المضاعفات التي تشكل نهاية للعضو (متلازمة الكرب التنفسي عند الكهول ARDS، الزرام (انقطاع البول)، التخثر المنتشر داخل الأوعية وسبات) يمكن تشخيص القصور الجهازي متعدد الأعضاء عندما يوجد دليل على خلل وظيفي في جهازين أو أكثر في الجسم. كما يرتفع معدل الوفيات بارتفاع عدد الأجهزة العضوية المصابة ويصبح مقارباً لـ 100٪ عندما تكون أربعة أجهزة أو أكثر معطلة وظيفياً.

## الآلية الإمراضية

تصاغ آلية نشوء المرض في الإنتان بشكل كبير بواسطة الاستجابة المعقدة للثوي المخموج ضد العوامل الممرضة الغازية (الشكل 95-2) وتمثل عديدات السكاريد الليبيدية للجراثيم سلبية الغرام (LPS) (أو الذيفان الداخلي) الفئة الأكبر من المنتجات الجرثومية المرتبطة سببياً مع متلازمة الصدمة السمية.

الجدول 95-1. تعاريف الإنتان والاضطرابات المرافقة

| الاضطراب | التعريف |
|---|---|
| الخمج | متعضيات دقيقة موجودة في مكان عقيم عادة قد يكون عرضياً أو تحت سريري |
| تجرثم الدم | الجراثيم موجودة في الجريان الدموي وقد تكون عابراً |
| إنتان الدم | يشبه تجرثم الدم ولكنه أشد |
| الإنتان | دليل سريري على الخمج والاستجابة الجهازية للخمج (حمى/انخفاض حروري، تسرع القلب، تسرع التنفس، كثرة كريات بيض/قلة كريات بيض) |
| المتلازمة الإنتانية | إنتان مع تبدل في تروية العضو (نقص أكسجة، قلة بول، تغير الحالة العقلية) |
| الإنتان الشديد | متلازمة إنتانية مع انخفاض ضغط، نقص تروية |
| الصدمة الإنتانية | إنتان مع انخفاض ضغط على الرغم من الإعاضة المناسبة بالسوائل. قد لا يكون المرضى الذين يعطون مقبضات وعائية منخفضي الضغط على الرغم من ظهور الأدلة على شذوذات التروية في الوقت ذاته. |
| الصدمة الإنتانية المستعصية | صدمة تمتد لأكثر من ساعة واحدة، لا تستجيب لإعطاء السوائل و/أو مقبضات الأوعية. |
| متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) | تباين واسع في الأذيات (الخمجية واللاخمجية) التي تحرض استجابات جهازية عميقة، تعتبر المتلازمة الإنتانية جزءاً من SIRS |

الجدول 95-2. المتعضيات الدقيقة المشتركة المتلازمية الإنتاجية بالارتباط مع عوامل الثوي

| عوامل الثوي | المتعضيات ذات الأهمية الخاصة |
|---|---|
| اللاطحالية | المتعضيات ذات المحفظة، المكورات الرئوية، المستدميات النزلية، النايسريا السحائية، العصيات (DF-2) |
| التشمع | الضمات، اليرسينيا، أنواع السالمونيلا، العصيات سلبية الغرام ذات المحفظة الأخرى |
| الكحولية | أنواع الكبسيلا، المكورات الرئوية. |
| السكري | الفطور المخاطية وأنواع الزوائف، الأيشريشيا الكولونية |
| الستيروئيدات | السل، الفطور، فيروسات الحلأ |
| قلة العدلات | العصيات سلبية الغرام المعوية، الزوائف، الرشاشيات، المبيضات وأنواع الفطور المخاطية Mucor العنقوديات المذهبة |
| خلل وظيفة الخلايا التائية | الليستريا، السالمونيلا، أنواع المتفطرات، مجموعة فيروسات الحلأ (الحلأ البسيط، الفيروس CMV، فيروس الحماق، الحلأ النطاقي) |

تحرض نواتج الجدار الجرثومي للجراثيم إيجابية الغرام مثل حمض التيكويك والببتيدوغليكان استجابة التهابية مشابهة لتلك المحرضة بعديدات السكاريد اللبيدية (LPS). في الحقيقة يمكن للمتلازمة الإنتانية أن تضاعف الأخماج الجرثومية والفيروسية والفطرية والركتسيا والمتفطرية والطفيلية، تستلزم الآلية المرضية للصدمة حدوث سلسلة من الحوادث تبدأ بغزو الجراثيم أو منتجاتها، وتتأثر من خلال تسلسل مرتبط سببياً لاستجابات الثوي.

يحرض الذيفان الداخلي البالعات الكبير ة على إنتاج عدد من السيتوكينات الداعمة للالتهاب التي تضم العامل المنخر للورم α (TNFα) والانترلوكين IL8, IL6, IL1 والانترفيرون α والعامل المنشط لمستعمرات الخلايا المحببة GCSF. يقوم كل سيتوكين منها بتأثيرات متعددة مرتبطة بتطور الصدمة الإنتانية. ويعدل كل سيتوكين إنتاجه الذاتي وإنتاج الوسائط الأخرى. تستطيع السيتوكينات المرافقة للبالعات الكبيرة أيضاً تفعيل اللمفاويات البائية والتائية والخلايا القاتلة بطبيعتها NK وخلايا نقي العظم (الجدول 95-3).

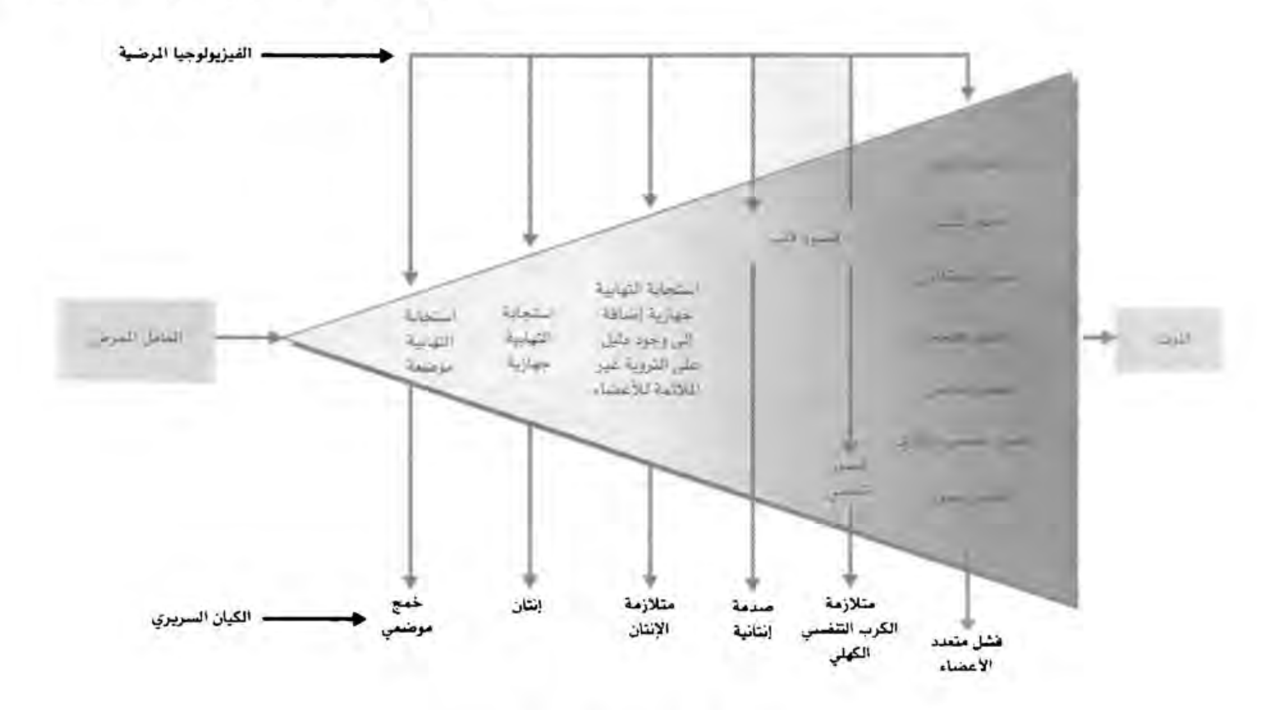
يؤثر الالتهاب الجهازي على فعالية نظام التخثر مباشرة أو بشكل غير مباشر عبر تعديل إنتاج الجزيئات المضادة للتخثر وطلائعها.

في الاستجابة للسيتوكينات الطليعة الالتهابية، بفعل العامل النسيجي المتحرر من قبل البطانة والمرافق لتشكل الترومبين بالترتيب سبيل التخثر الخارجي والداخلي. يوجد نضوب في وقت واحد للجزيئات المضادة للتخثر داخلية المنشأ، متضمنة الأنتي ترومبين III، مثبط سبيل العامل النسيجي، البروتين S والبروتين C، وتثبيط حل الفيبرين عبر ازدياد مثبط مفعل البلاسمينوجين ومثبط حل الفيبرين القابل للتفعيل بالترومبين. ينشط الذيفان الداخلي استقلاب الفوسفولبيد الغشائي، مؤدياً إلى توليد العامل المنشط للصفيحات PAF والمستقبلات الحيوية الأخرى لحمض الأراشيدونيك والتي تضم البروستاغلاندينات واللوكوترينات. تقوم هذه المركبات بدورها بتأثيرات متآزرة ومتضادة متنوعة على البطانة الوعائية والعضلات الملس والصفيحات والكريات البيض. بالنتيجة، وبالمبالغة، تقود طلائع المخثرات إلى خثار في الأوعية الصغيرة، غالباً بالترافق مع DIC، إقفار نسيجي، ويمكن أن تسبب في النهاية قصور عضوي متعدد.

يمكن للذيفان الداخلي أيضاً أن يعمل كعامل مساعد يحرض الخلايا المحببة على إنتاج جذور مؤكسدة حرة سامة. أخيراً يحرض الذيفان الداخلي إنتاج الإندروفينات β (والتي كانت قد شاركت في الآلية المرضية للإنتان) بالإضافة إلى الهرمونات المنظمة المضادة مثل الكورتزول والغلوكاغون والكاتيكولامينات والتي قد تعاكس بعض الفعاليات المحدثة للصدمة مثل الإندروفينات والوسائط الأخرى.

## التظاهرات السريرية

تكون التظاهرات السريرية للمتلازمة الإنتانية متعددة وغالباً لا تشير إلى السبب النوعي (الجدول 95-4). توجه الطبيب تحديات التعرف




**الشكل 95-1.** السير الطبيعي للعملية الإنتانية.

والتحديد الباكرين وتحديد الأسباب الممكنة المتباينة لمتلازمة الاستجابة الجهازية الالتهابية. حيث يمكن بدء المعالجة المناسبة. يجب معاملة المرضى الذين يبدون لوحة سريرية لإنتان مجهول السبب على أنهم مصابون بخمج جرثومي وأن يعالجوا على هذا الأساس. يجب أن تبدأ المعالجة بالصادات المناسبة للعوامل الممرضة الأكثر احتمالاً مباشرة بعد الزرع الدقيق للدم والأماكن المحتملة للخمج.

تكون الحمى والقشعريرة موجودة عادة، إلا أن المسنين أو المرضى المضعفين (وخاصة المصابين بقصور كبدي أو كلوي) قد لا يصابون بحمى. قد يحدث انخفاض حروري ويكون مترافقاً مع إنذار سيء. يعتبر فرط التهوية والقلاء التنفسي واحداً من الأدلة الباكرة على العملية الخمجية الجهازية.

يمكن أن تحدث تظاهرات جلدية في الإنتان بأي عامل خامج وأحياناً قد تكون العلامة الأولى للمتلازمة الإنتانية. يمكن أن تترافق العنقوديات والعقديات بالتهاب الهلل الخلوي أو أحمرية الجلد المنتشرة عندما يحدث ترافق بذراري منتجة للذيفان. يمكن أن يترافق خمج مجرى الدم بالجراثيم سلبية الغرام مع آفات جلدية تسمى الأكتيمة النخرية (آفات مدورة) بيضوية 1-15 سم يحيط بها هالة حمامية، وتكون المنطقة المركزية حويصلية أو متنخرة عادة. على الرغم من أن الأكتيمة النخرية تكون الأكثر ترافقاً مع أخماج الزوائف الزنجارية إلا أن متعضيات الإيروموناس والكلبسيلا والإيشيرشيا كولي والسيراتيا serratia يمكن أن تسبب أيضاً أكتيمة نخرية (راجع الفصل 100). يتميز تجرثم الدم بالنايسريا السحائية غالباً مع آفات جلدية حبرية ونزفية يتبعها صدمة متطورة بسرعة.

تترافق المتلازمة الإنتانية بشكل مميز مع انخفاض الضغط وقلة البول. يستجيب انخفاض الضغط لدى العديد من المرضى بشكل مبدئي بالسوائل الوريدية بينما يتطور المرضى الآخرون من المرحلة الأولية لانخفاض الضغط وتسرع القلب والتوسع الوعائي (الصدمة الحارة) إلى شحوب عميق وانقطاع بول (زرام) وتقبض وعائي (الصدمة الباردة). من بين جميع الأسباب الخمجية للصدمة الإنتانيقو/أو المعالجة بالصادات، تسبب العصيات إيجابية الغرام غالباً الصدمة ويصاب حتى 35٪ من مرضى الإنتان إيجابي الغرام بصدمة، مع معدل وفيات بين 40 و70٪.

كلما تقدمت المتلازمة الإنتانية أصبحت وظيفة القلب ضعيفة بشكل كبير وتتطلب هذه الحالة بشدة معالجة بالسوائل ومراقبة




**الشكل 95-2.** الآلية الإمراضية والمعالجة في المتلازمة الإنتانية

**الجدول 95-3. السيتوكينات التي لها دور كامن في متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية**

| السيتوكين | المصدر | الخلية الهدف | الوظيفة |
|---|---|---|---|
| العامل المنشط لمستعمرات المحببات ووحيدات النوى GM-CSF | الخلايا التائية، البالعات الكبيرة الخلايا البطانية، مصورات الليف | الخلية النقوية الطليعية، العدلات، الحمضات، البالعات الكبيرة | تكاثر الخلايا المنشئة<br>تمايز ونضج العدلات والبالعات الكبيرة |
| العامل المنشط لمستعمرات المحببات G-CSF | وحيدات النوى، الخلايا البطانية، المصورات الليفية، العدلات | العدلات، طليعة الخلايا النقوية | تكاثر الخلايا النقوية المنشئة<br>تعزيز حياة ووظيفة العدلات |
| الانترلوكين (IL2) | الخلايا التائية المفعلة | الخلايا اللمفية المفعلة | يعزز الاستجابات المناعية بالخلايا البائية والتائية<br>ينشط الخلايا التائية السامة للخلايا |
| الانترلوكين (IL-1α,β) | البالعات الكبيرة، مصورات الليف، الخلايا التائية، الخلايا البطانية، الخلايا الكبدية | مصورات الليف، الخلايا التائية، وحيدات النوى، العدلات | يحرض السيتوكينات (TNF,IL6,IL3,IL2)<br>-يحرض تفعيل الخلايا البائية و التائية ونموها وتمايزها<br>-تكوين تفاعل الطور الحاد، تحريض الحمى، التقويض |
| الانترلوكين (IL4) | الخلايا التائية TH2 | الخلايا البائية والتائية البالعات الكبيرة والخلايا البدينة | يحرض INF وَ TNF<br>تحريض تفعيل الخلايا البائية وتكاثرها وتمايزها وإنتاج IgG1 وَ IgE.<br>تعزيز مستقبلات معقد التوافق النسيجي I وَ II |
| الانترلوكين 6 (IL6) | البالعات الكبيرة، مصورات الليف الخلايا التائية TH2 | اللمفاويات ووحيدات النوى | ينشط نمو الخلايا البائية وتمايزها وتفعيلها<br>يحرض تركيب تفاعلات الطور الحاد |
| الانترلوكين 8 (IL8) | وحيدات النوى، مصورات ليف خلايا بطانية | عدلات ووحيدات النوى | تعزيز فعالية العدلات وتحرير الهيستامين |
| الانترلوكين 12 (IL12) | البالعات الكبيرة، الخلايا البائية | الخلايا التائية | تحريض تمايز الخلايا TH1<br>بدء إنتاج INFα |
| الانترفيرون γ (IL1γ) | الخلايا التائية | البالعات الكبيرة، وحيدات النوى الخلايا البائية والتائية | تفعيل الخلايا وحيدة النوى/البالعات الكبيرة الصريح<br>زيادة إنتاج النمط الثاني من معقد التوافق النسيجي MHCII |
| العامل المنخر للورم TNF-α (co chectin) | وحيدات النوى، البالعات الكبيرة، اللمفاويات، الخلايا البدينة | وحيدات النوى، البالعات الكبيرة، اللمفاويات، العدلات، مصورات الليف | تحريض شلال التفاعلات الالتهابية (الحمى، التقويض، متفاعلات الطور الحاد) |
| TNF-α (الذيفان اللمفي)<br>TNFβ (الذيفان اللمفي) | | | يحرض السيتوكينات المتعددة (IL1 وGM-CSF)<br>زيادة إنتاج النمط الأول المعقد التوافق النسيجي MHCI<br>تعزيز تكاثر الخلايا البائية وإنتاج الغلوبولينات المناعية. |

IgE = الغلوبولين المناعي LgE، IgG1 = الغلوبولين المناعي G1، MHC = المعقد الكبير للتوافق النسيجي

مستمرة للوظيفة القلبية الرئوية ضمن ظروف العناية المشددة. تكون المضاعفات الرئوية للمتلازمة الإنتانية مألوفة.

تحدث متلازمة الكرب التنفسي عند الكهول ARDS والتي تتميز بـ PaO2 أقل من 50 مم ز على الرغم من أن FIO2 يكون أكبر من 50٪، ارتشاحات سنخية منتشرة. وضغط شعيري رئوي اسفيني أقل من 18 مم ز، تحدث هذه المتلازمة في 10-40٪ من مرضى المتلازمة الإنتانية وتكون أكثر تكراراً وتزامناً مع المتعضيات سلبية الغرام. تعتبر زيادة النفوذية الوعائية الرئوية الناجمة عن السيتوكينات الالتهابية المتحررة أثناء الإنتان عاملاً مسبباً رئيسياً في متلازمة الكرب التنفسي الكهلي. وهي تجعل من إعطاء السوائل الوريدية، والمعطاة غالباً في محاولة لتحسين النتاج القلبي، عملية خطيرة للغاية. يمكن أن يضاعف فشل العضلات التنفسية الإنتان ويساهم بشكل هام في المراضة والوفيات.

يكون لدى معظم المرضى المصابين بالإنتان كثرة كريات بيض بالعدلات قد تحدث قلة الكريات البيض غالباً في تجرثمات الدم الشديدة، ويكون الكحوليون والمسنون في خطر أكبر لحدوث قلة كريات بيض مرافقة للإنتان. يحدث نقص في عدد الصفيحات مع أدلة على حدوث اعتلال تخثري في 75٪ من المرضى المصابين بتجرثم الدم بالعصيات سلبية الغرام، ويحدث الاعتلال التخثري المنتشر داخل الأوعية في 10٪ تقريباً من مرضى الإنتان. يكون القصور الكلوي في

الجدول 95-4. الأعراض والعلامات الدالة على المتلازمة الإنتانية

| |
|---|
| الحمى، القشعريرة |
| فرط التهوية |
| الانخفاض الحروري |
| تبدلات في الحالة العقلية |
| انخفاض الضغط |
| قلة كريات بيض وقلة صفيحات |
| قصور أعضاء نهائي: رئة، كلية، كبد، قلب، اعتلال تخثري داخل وعائي منتشر |

المتلازمة الإنتانية متعددة العوامل ويعتمد بدرجات مختلفة على المضيف والعامل الممرض والمعالجة المعطاة.

في الإنتان غالباً ما يكون النخر الأنبوبي الحاد هو الأساس في خلل الوظيفة الكلوية وقد يكون النخر الأنبوبي الحاد هو الأساس في خلل الوظيفة الكلوية وقد يكون ثانوياً لانخفاض الضغط أو نقص الحجم، أو السيتوكينات المصنعة في المتلازمة الإنتانية. كما يمكن أن يحدث أيضاً الداء الأنبوبي الخلالي الناتج عن عوامل ممرضة نوعية و/أو المعالجة بالصادات.

يمكن أن يكون النزف الهضمي العلوي اختلاطاً مهدداً للحياة في المرضى الإنتانيين المصابين باعتلال تخثري وقلة صفيحات. يمكن أن يحدث خلل وظيفة كبدية ودليلاً على حدوث يرقان ركودي أو أذية خلية كبدية. غالباً ما يحدث في تجرثم الدم المرتبط بوجود الجراثيم سلبية الغرام "فرط بيلروبين الدم الإنتاني"، مع تغير طفيف في الأنزيمات الكبدية الأخرى. تشير الزيادة الكبيرة في قيم الترانس أميناز عادة إلى إقفار الكبد، وتزول هذه الاضطرابات بسرعة مع استعادة ضغط الدم.

يمكن أن يضاعف نقص سكر الدم المتلازمة الإنتانية وقد يكون سبباً قابلاً للإصلاح للتبدلات أو النوبات العقلية. يحدث نقص سكر الدم بشكل أكبر في الأفراد المصابين بأمراض كبدية باطنة.

## التشخيص

يبدأ التقييم الأولي لمريض مصاب بمتلازمة إنتانية محتملة منطقياً بالقصة الدقيقة. لكن في المرضى المصابين بمتلازمة إنتانية متطورة بشكل كامل يوضع التشخيص الصحيح بالاعتماد على الموجودات السريرية، ويجب أن تتابع القصة المفصلة بالضرورة لتصحيح مشكلات الحرائك الدموية، وإجراء الزرع الملائم للعوامل الممرضة والبدء بالمعالجة التجريبية بالصادات. ويجب تركيز الانتباه على الأمراض الباطنة أو المؤهبة للإنتان، والأخماج السابقة ومعالجتها بالصادات والمعلومات المتاحة حول الجراثيم. والأعراض السابقة ومعالجتها بالصادات والمعلومات المتاحة حول الجراثيم، والأعراض الدالة على توضع الخمج. ويجب أن تأخذ قصة دقيقة حول السفر أو التعرض البيئي أو أي قصة تماس مع عوامل خمجية. يمكن أن تكون المعلومات حول مضاعفات المعالجة السابقة (مثل التأثيرات السمية لدواء ما أو الحساسية لدواء ما) حاسماً في انتقاء المعالجة المناسبة.

يجب أن يركز الفحص السريري على اكتشاف الأدلة على الخمج وأماكن توضعه. كما يجب أن تأخذ عينات مناسبة للتقييم الجرثومي يمكن معرفة العامل الممرض بإجراءات زرعين أو ثلاثة زروع للمرض المصابين بتجرثم الدم وذلك بدقة 89 و99٪ بالترتيب.

يجب أن توضع خيارات إجراء فحوص مخبرية إضافية بناءً على التظاهرات السريرية. يعتبر إجراء الفحوص التشخيصية المناسبة بسرعة أمراً حاسماً. وتهدف هذه الفحوص عادة إلى تحديث بؤرة الخمج (مثل فحص CSF إجراء تصوير طبقي محوري) وتحديد فيما إذا كان المريض بحاجة إلى معالجة جراحية داعمة (مثل تفجير خراج أو إزالة جسم أجنبي).

## المعالجة

لا يسمح الوقت بتأجيل المعالجة بالصادات حتى يتم التحقق من تجرثم الدم أو المنشأ الخمجي في المرضى المصابين بالمتلازمة الإنتانية. إن مفتاح المعالجة في الإنتان هو التمييز المبكر للاستجابة الجهازية والبدء بالمعالجة مثل حدوث هبوط ضغط والمضاعفات الأخرى.

المعالجة الأفضل للمرضى المصابين بالمتلازمة الإنتانية وخاصة إذا كانوا منخفضي الضغط تتم في وحدة العناية المشددة. تضم المعالجة الأساسية للمتلازمة الإنتانية والصدمة الإنتانية الصادات، إعطاء حكيم للسوائل الوريدية والأوكسجين والمقبضات الوعائية. يجب أن تعكس خيارات الصادات الاعتبارات الوبائية (راجع الجدول 95-2) وأنماط المقاومة للصادات والمكان الكامن للخمج. تكون المعالجة التجريبية بالصادات واسعة الطيف والتي تغطي كلاً من سلبيات الغرام وإيجابيات الغرام ضرورية في المرضى المصابين بالإنتان حتى ظهور نتائج الزرع والفحوص التشخيصية الأخرى. إن البدء بمعالجة مناسبة تجريبية بالصادات يحمل تأثيراً كبيراً على معدل الشفاء في هؤلاء المرضى. حالما يتم تشخيص العامل الممرض النوعي بالزرع يصبح تبديل الصاد مستطباً إذا كان ضرورياً وذلك بهدف القضاء على العامل الممرض.

لقد أخفقت التجارب العديدة الموجهة لمعرفة دور السيتوكينات في الإنتان في إعطاء أي نتائج سريرية. في الحقيقة، العامل العلاجي الوحيد الذي أنقص بشكل ملحوظ جداً الوفيات في المتلازمة الإنتانية هو البروتين C في المراكز المتعددة، كانت المعالجة بال Placebo العمياء، العشوائية تجربة مسيطر عليها للإنتان الشديد. لقد أعطى تسريب البروتين C الفعال (drotrecogin alfa) إنقاص للخطورة الكلية للوفيات بنسبة 6.1٪. التأثير الجانبي الكبير لهذه المحاولة كان النزف، حيث حصل بنسبة 3.5٪ من المرضى الذين تلقوا الدواء. بالرغم من أن الخبرة السريرية للمعالجة بهذا العامل محدودة وهدف مثالي للناس، لكنها لم تعرف بشكل كامل بعد، ال drotrecogin ahfa هو بصورة عامة الدواء الوحيدة الموافق عليه من قبل إدارة الدواء والطعام خصوصاً لمعالجة الإنتان الشديد.

لقد برهنت معدلات الوفيات العالية المرافقة للإنتان والصدمة الإنتانية رغم تحسن المعالجة بالصادات وتقنيات العناية المشددة على عجز المعالجة المتاحة حالياً للإنتان والصدمة الإنتانية وتعتبر المقاربات العلاجية لمعالجة الإنتان والصدمة الإنتانية مهمة جداً إذا تم تمييز مراحل متنوعة لآلية نشوء الصدمة الإنتانية والتي تبدأ بغزو النسج بالمتعضيات المسؤولة ومن ثم تتأوج في ظاهرة فيزيولوجية مرضية مترافقة مع متلازمة الصدمة الإنتانية فإن المعالجة الحالية

تستهدف المراحل الأولية والنهائية لهذه العملية فقط (راجع الشكل 59-1 و592). القليل من المعالجات المستخدمة حالياً تستهدف المراحل الوسيطة في آلية نشوء الصدمة الإنتانية رغم سيطرة هذه المراحل على المرض في المتلازمة الإنتانية المتطوره بشكل كامل. تستلزم الخطط الجديدة محاولات للتضخم الانتقائي أو لتعديل استجابات الثوي للعامل الممرض الغازي أو منتجاته الممرضة. تشمل الأهداف كلاً من الجرثومة التي تستجيب للذيفان الداخلي، الوسائط المنتجة من هذه الخلايا كاستجابة للذيفان الداخلي والخلايا المتأذية بالوسائط الممرضة بالذيفان الداخلي (راجع الشكل 95-2). لم تظهر الدراسات التقييمية لمراكز متعددة للأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد الذيفان الداخلي والعامل المنخر للورم أي مزايا مهمة. لقد أكدت هذه الدراسات أن استهداف جزيء معين كمعالجة داعمة في الإنتان قد لا يكون كافياً إذا أخذنا معقد الشلال والعلاقات المؤقتة للعوامل المشتركة في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية.

## آفاق مستقبلية

- سوف يكون هناك تحسن في فهم علم الأحياء المجهرية المتطور والمميزات المقاومة للعوامل الممرضة المسؤولة عن أخماج مجرى الدم.
- العمر الوسطي، تعقيد المرض، والتثبيط المناعي للأثوياء سوف يستمر بالازدياد.
- القاعدة لنموذج تعرف المستقبلات، مثل مستقبلات toll-like، في تعديل الالتهاب الجهازي سوف تكون متميزة.
- سوف تكسب رؤية أبعد عن تداخل (الاعتماد interdepemdence) خلل الوظيفة المرقئة للدم والالتهابية في الأشخاص المصابين بالمتلازمة الإنتانية.
- من المحتمل أن يكون للمخمدات التوعية عند الأشخاص فائدة أكبر من تلك العلاجات الموجهة للتخثر، كما في البروتين C المفعل الذي سوف يُعرف.
- التقدمات في التكنولوجيا الحيوية، بما فيها تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR)وبقية التقنيات، سوف تعزز بشكل كبير التعريفات السريعة للعضويات الصغيرة المسؤولة عن أخماج مجرى الدم.





# أخمـــاج الجملـــة العصبيـــة

تشكل أخماج الجملة العصبية المركزية من الإنتانات الصاعقة التي يمكن أن تشخص بسهولة إلى الأدواء البطيئة التي تتطلب استقصاءات مرهقة لتحديد وجودها وسببها. يعتمد الحصيل العصبي والشفاء بشكل كبير على مدى الأذية الحاصلة في الجملة العصبية المركزية قبل بدء المعالجة الفعالة وبالمقابل نجد أنه من الضروري أن يقوم الطبيب بتحديد التشخيص النوعي وإعطاء المعالجة المناسبة بسرعة. لكن يجب الأخذ بعين الاعتبار في التقييم الأولي كلاً من الحاجة الملحة للبدء بالمعالجة بالصادات في التهاب السحايا الجرثومي والخطورة الكامنة في إجراء بزل قطني في حال وجود خمج عصبي بؤري أو آفات شاغلة للحيز.

يتظاهر عادة المرضى المصابون بأخماج الجملة العصبية المركزية ببعض الخليط من الحمى، الصداع، تبدل الحالة العقلية، الضعف الجنسي، نوبات الصرع، الأعراض العصبية البؤرية وصلابة الرقبة. يوفر كل من القصة السريرية والفحص السريري ونتائج البزل القطني (الجدول 96-1) والإجراءات الشعاعية العصبية العمد الأساسية في التشخيص. يعتبر الترتيب الذي يرجى به الاستقصاءان الأخيران حاسماً. تشير قصة البدء تحت الحاد أكثر من 7 أيام وحتى شهرين لصداع أحادي الجانب مع أعراض عصبية بؤرية و/أو نوبات صرعية إلى آفة كتلية قد تكون أو لا تكون خمجية. يجب إجراء الصورة الشعاعية للدماغ أولاً، ويكون البزل القطني خطيراً بشكل خاص لأنه قد يؤهب لحدوث فتق مخي حتى في غياب وذمة حليمة عصب بصري صريحة. إلا أنه يجب إجراء بزل قطني سريع للمرضى الذين دخلوا المشفى بأعراض صاعقة للحمى والصداع والوسن والتخليط وصلابة النقرة، وإذا تبين أن هذا الفحص غير طبيعي يجب إعطاء الصادات على افتراض وجود التهاب سحايا جرثومي. إذا كان التمييز بين الأخماج العصبية المركزية البؤرية والمنتشرة غير واضحاً أو غير عقيم بشكل واضح، كما هو في المريض المسبوت، فيجب إجراء زروع الدم والحلق والبلعوم الأنفي والبدء بالصادات وإجراء تقصيات إسعافية (تصوير). إذا لم يكن بالمستطاع إجراء الأخيرة فيجب تأخير البزل القطني بانتظار ظهور أدلة على عدم وجود خطورة انفتاق مخي، وبشكل محتوم فإن هذه المقاربة تعني أن بعض المرضى سوف يتلقون صادات خلالية قبل عدة ساعات من إجراءات البزل القطني. في التهاب السحايا الجرثومي الحاد سيكون 50٪ من زروع السائل الدماغي الشوكي سلبية بعد 4-12سا من إعطاء الصادات كما تكون زروع السائل الدماغي الشوكي السلبية أكثر احتمالاً إذا كان العامل المسبب هو المكورات الرئوية الحساسة. يجب الشك في خمج الجهاز العصبي على أنه يمثل التهاب سحايا حاد جرثومي، من ناحية ثانية فإن مميزات الـ CSF ما زالت تفترض التشخيص لأن كثرة العدلات ونقص السكر في الـ CSF تظل عادة لمدة 12-24 ساعة على الأقل بعد إعطاء الصادات. وأكثر من ذلك فإن المحضرات الملونة بغرام (أو مقايسات المستضد الجرثومي في الـ CSF بالتراص على اللاتكس) يجب أن تشير للعامل الممرض المسبب حتى بعد أن جعلت الصادات زروع الـ CSF سلبية. أيضاً قد تكون الزروع المأخوذة من الدم والبلعوم الأنفي قبل المعالجة إيجابية نظراً لعزل العامل المسبب بشكل كبير من هذه الأماكن. إن مقاربة علاج أخماج الجملة العصبية المشكوك بها مباشرة (احقن أولاً ثم ابزل) غالباً ما تكون منقذة للحياة ولا تؤثر في التدبير بشكل كبير. تكون هذه المقاربة باستعمال إجراءات المسح (التصوير) مناسبة فقط للبالغين المصابين بأخماج جملة عصبية مكتسبة من المجتمع. أما في الأطفال فإن التصوير الطبقي المحوري الكافي بالغرض يتطلب تسكيناً قوياً، ولهذا فيجب الاحتفاظات بإجراءات المسح (التصوير) لاستطبابات أكثر شدة.

يجب على الطبيب بناء على التظاهرات السريرية ونتائج البزل القطني والتصوير الطبقي المحوري أن يقرر السبب المحتمل ويحدد خطة للمعالجة الأولية والتقييم الدقيق. يتم تبسيط هذا العمل بتحديد النقاط التالية:

1. هل الثوي طبيعي؟ يتبدل طيف أمراض الجهاز العصبي المركزي وأسبابها بشكل مثير عند المرضى المضعفين مناعياً (الجدول 96-2) لذلك فإن إمكانية الإصابة بالـ HIV يجب تحديدها بسرعة عبر الاختبارات المصلية. يجب أن يسبب خمج HIV الحاد أعراض وعلامات عصبية ومركزية قبل حدوث الانقلاب المصلي وهذا يتطلب اختبارات إضافية (تفاعل سلسلة البوليمراز PCR) إذا كان الشك كبيراً (راجع الفصل 107).
2. هل يوجد قصة تعرض ذات صلة؟ قد يكون التعرض للمرضى المصابين بالإفرنجي أو السل أو الإيدز مترافقاً مع اكتساب هذه الأمراض. يمكن للقراد أن ينقل داء لايم أو والحمى المبقعة spotted fever، وقد تنقل البعوض التهاب الدماغ بفيروسات الأربو، كما أن التعرض للمواشي أو المنتجات اللبنية غير المبسترة يشير إلى داء البروسيلا. وتزيد الإقامة في واي نهري أوهايو أو الميسيسبي من خطر الإصابة بداء النوسجات أو الفطار البرعمي. ويعتبر داء الفطور الكروانية مستوطناً في المناطق نصف الجافة في الجنوب الغربي. كما أن السفر

الجدول 96–1. الموجودات النموذجية للسائل الدماغي الشوكي في أخماج الجملة العصبية المركزية

| الخمج | الخلايا | العدلات | السكر | البروتين |
|---|---|---|---|---|
| التهاب سحايا جرثومي | 500–10.000/ميكروليتر | >90٪ | 1 <40 مغ/دل | >50/مغ/دل |
| التهاب سحايا عقيم | 10–500/ميكروليتر | المبكر > 50٪، المتأخر ≤20٪ | طبيعي | <100 مغ/دل |
| التهاب دماغ بفيروس الحلأ البسيط | 0–100/ميكروليتر | <50٪ | طبيعي | <100 مغ/دل |
| التهاب سحايا سلي | 50–500/ميكروليتر | المبكر <50٪، والمتأخر <50٪ | <30 مغ/دل | >150 مغ/دل |
| التهاب سحايا إفرنجي | 50–500/ميكروليتر | <10٪ | <40 مغ/دل | <100 مغ/دل |

الجدول 96–2. التهاب السحايا والتهاب السحايا والدماغ في الثوي المثبط مناعياً

| الشذوذ | العامل الخامج |
|---|---|
| عوز المتممة (C6-C8) | النايسريا السحائية |
| استئصال الطحال و/أو خلل الضد | المكورات العقدية الرئوية |
| | المستدميات النزلية |
| | الفيروس المعوي |
| | النايسريا |
| داء الخلية المنجلية | العقديات الرئوية |
| | المستدميات النزلية |
| ضعف المناعة الخلوية | الليستريا وحيدة الخلية |
| | المستخفيات المحدثة |
| | المقوسات القندية |
| | النوسجات ذات المحفظة |
| | الكرواتيات الضارة |
| | المتفطرات السلية |
| | اللولبية الشاحبة |
| | فيروس JC |
| | الفيروس المضخم للخلايا |

وبخاصة الإقامة في البلاد النامية يوحي بالإصابة بداء الكيسات المذنبة أو داء الكيسات العدارية (المائية) أو الملاريا الدماغية.

3. هل يوجد لدى المريض التهاب سحايا أو التهاب دماغ أو التهاب سحايا ودماغ؟ هل المرض حاد أو تحت حاد أو مزمن؟ إنّ هذه الفروقات تحدد التشخيص التفريقي بشكل كبير وتشكل الأساس في تنظيم الفقرات اللاحقة. تتألف متلازمة التهاب السحايا من حمى وصداع وصلابة رقبة. يمكن أن يحدث التخليط أو نقص في الوعي كجزء من اعتلال الدماغ الاستقلابي في المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي حاد. تكون النوبات نادرة وقد تشير إلى مضاعفات مثل خثار الوريد القشري. وبشكل معاكس يسبب التهاب الدماغ وبشكل مميز التخليط والسلوك الغريب ونقص في مستوى الوعي وأعراض بؤرية ونوبات (نوبة صرعية كبيرة أو بؤرية) إن التظاهرات المشيرة إلى التهاب الدماغ تبدأ عادة من النقاط المختلفة تماماً عن تلك المحيطة بمريض مصاب بالتهاب سحايا جرثومي.

## التهاب السحايا Meningitis

التهاب السحايا هو التهاب للسحايا الرقيقة الناجم عن عوامل خمجية أو لاخمجية. أكثر النماذج شيوعاً في التهاب السحايا الخمجية هي الجرثومية الفيروسية، السلية، والفطرية. ومن أكثر الأسباب اللاخمجية شيوعاً هي النزف تحت العنكبوتية، السرطان وداء الساركوئيد. يصنف التهاب السحايا الخمجي في 3 فئات: التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم والتهاب السحايا تحت الحاد إلى المزمن.

### التهاب السحايا الجرثومي الحاد

#### الوبائيات

تحدث ثلاثة أرباع حالات التهاب السحايا الجرثومي الحاد قبل عمر 15 سنة. تسبب النايسريا السحائية أمراضاً فردية أو جائحات في المجتمعات المغلقة. معظم الحالات تحدث في الشتاء والربيع وتصيب الأطفال الأصغر من 5 سنوات. يعد التهاب السحايا بالمستدميات النزلية مرضاً انتقائياً للطفولة وتحدث معظم الحالات في عمر 10 سنوات. تكون الأخماج فردية (متفرقة) على الرغم من أن الحالات الثانوية قد تحدث عن طريق الاتصالات الصميمية. لقد انخفضت نسبة حدوث التهاب السحايا بالمستدميات النزلية بشكل كبير بالاستعمال الواسع للقاحات المقترنة الفعالة. وبالعكس فإن التهاب السحايا بالرئويات هو مرض يشاهد في كل المجموعات العمرية ويزداد بشكل عام في مجموعات الأطفال. إضافة إلى أن المكورات الرئوية أصبحت مقاومة بشكل متزايد للبنسلين مما يجعل العلاج أكثر صعوبة (راجع المناقشة اللاحقة). أظهرت التسلسلات السريرية الواسعة للبالغين تكرار نسبي للرئويات 40 إلى 55٪، وللمستدميات النزلية 4 إلى 8٪، ولليستريا 13٪ من حالات التهاب السحايا المكتسبة في المجتمع.

يعتبر التماس الصميمي مع مريض مصاب بمرض بالمكورات السحائية أو المستدميات النزلية أمراً هاماً بشكل خاص في تطور الحالات الثانوية لالتهاب السحايا والتظاهرات الإمراضية الأخرى الشديدة (الإنتان، التهاب لسان المزمار) أيضاً. على سبيل المثال تكون خطورة مرض المكورات السحائية أكبر بمعدل 500–800 مرة في التماس الصميمي مع مريض مصاب بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية منه في حالات عدم التماس. يستطيع الحاملون اللاعرضيون للمستدميات النزلية في البلعوم أن ينشروا الخمج إلى الأشخاص المتماسين معهم.

#### آلية نشوء المرض والفيزيولوجيا الإمراضية

تستعمر الجراثيم التي تسبب أكثر حالات التهاب السحايا المكتسبة في المجتمع البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي للأفراد الأصحاء بشكل مؤقت.

يمكن أن يحدث التهاب السحايا في الأثوياء غير المنعين بعد تجرثم الدم من مكان تنفسي علوي (مكورات سحائية أو مستدميات نزلية) أو ذات رئة، وبالانتشار المباشر من بؤرة معدية للخمج (الجيوب الأنفية، الخشاء).

يمكن فهم الآلية الإمراضية لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد بشكل أفضل في التهاب السحايا بالمكورات السحائية. تحدث حالة الحمل عندما تلتصق المكورات السحائية مع خلايا الظهارة البلعومية بواسطة بنى خيطية تدعى الأشعار. يدعم إنتاج أنواع النايسريا الممرضة لبروتياز IgA الالتصاق بواسطة IgA والذي هو حاجز دفاعي كبير ضد الاستيطان. تدخل المتعضيات وتعبر من خلال الخلايا الظهارية إلى النسج تحت الظهارية حيث تتكاثر في الأفراد غير المنعين وتسبب تجرثم دم. إن توضع المتعضيات في السائل الدماغي الشوكي لم يفهم جيداً بعد. لكن يُفترض أنه يعتمد على الخواص الغازية لعديد السكاريد المحفظي الذي يسمح باختراق الحاجز الدموي الدماغي. يتم التمنع (اكتساب المناعة) بواسطة الأضداد القاتلة للجراثيم ومن المحتمل أنها تكتسب بواسطة الاستيطان المبكر للبلعوم بالمكورات السحائية غير الممرضة والجراثيم المتصالبة معها. يمكن أن يزيد وجود IgA الحاصر من الحساسية لدى بعض الأفراد بشكل عابر.

يلخص الجدول 96-2 العوامل التي تعطي خطورة خاصة لالتهاب السحايا لدى الثوي. يبقى التهاب السحايا الجرثومي محدداً بالسحايا الرقيقة ولا ينتشر إلى النسج البارانشيمية المجاورة. ويحدث العجز العصبي البؤري والشامل بسبب إصابة الأوعية الدموية التي تسير ضمن السحايا وخلال الفراغ تحت العنكبوت، إضافة إلى أن الأعصاب القحفية والنسيج الدماغي يمكن أن يتأثر بالالتهاب والوذمة والتندب المرافق إضافة إلى تأثرها بحدوث استسقاء الرأس الساد.

يحدث التهاب السحايا بالجراثيم المعوية سلبية الغرام بشكل خطير في الأشخاص الواهنين جداً أو الذين لديهم سحايا مخربة أو مثقوبة بسبب المرض أو العمليات العصبية الجراحية أو الخمج المجاور للسحايا، أو الورم.

## التظاهرات السريرية

يمكن أن يتظاهر المرضى المصابون بالتهاب سحايا جرثومي بالحمى والصداع والوسن والتخليط والتهيج وصلابة العنق. يوجد 3 نماذج أساسية لبدء المرض. تبدأ حوالي 25٪ من الحالات بشكل مفاجئ بمرض صاعق. وتكون الوفيات مرتفعة في هذه الحالة. لكن على الأغلب أن تتطور أعراض التهاب السحايا في 1-7 أيام. أخيراً قد يفترض التهاب السحايا نفسه بعد 1-3 أسابيع بشكل مرض تنفسي علوي ويكون التشخيص صعباً للغاية في هذه المجموعة. لا يكون هناك أكثر من عرض أو علامة عصبية واحدة يلمح لمرض أكثر خطورة من مجرد خمج تنفسي علوي روتيني. تكون صلابة النقرة غائبة في حوالي خمس المرضى بالتهاب السحايا وخاصة في الصغار جداً والمسنين والمسبوتين. يوجد الطفح الحبري أو القرمزي في نصف المرضى المصابين بتجرثم الدم بالمكورات السحائية. وعلى الرغم من أن الفرفريات المجسوسة ليست مميزة للمرض إلا أنها مؤشر قوي على وجود خمج بالنايسريات السحائية. يكون لدى 20٪ من المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي حاد نوبات صرع. ومثلهم يكون لديهم موجودات عصبية بؤرية.

## التشخيص المخبري

يحوي السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الجرثومي الحاد عادة على 1000-10000 خلية/ميكروليتر معظمها من العدلات ويرتفع تركيز البروتين لأكثر من 150 مغ/دل في معظم المرضى. تكون المحضرات الملونة بغرام لـ CSF إيجابية في 80-88٪ من الحالات. ومع ذلك فإن بعض الملاحظات المحذرة تكون ذات فائدة. يمكن أن يكون عدد الخلايا منخفضاً (وأحياناً معدوماً) في المرحلة الباكرة من سير التهاب السحايا بالمكورات السحائية أو الرئوية. ويمكن أن يحدث كثرة الخلايا وحيدة النوى بشكل سائد لدى المرضى الذين تلقوا صادات قبل البزل القطني (الجدول 96-3). يمكن أن نشاهد كثرة خلايا وحيدة النوى مشابهة في التهاب السحايا بالليستريا وحيدة الخلية والتهاب السحايا السلي والتهاب السحايا بالليستريا الحاد. يمكن أن تكون المحضرات الملونة بغرام للسائل الدماغي الشوكي سلبية أو سيئة التفسير عندما يكون التهاب السحايا ناجم عن المستدميات النزلية أو النايسريا السحائية أو الليستريا وحيدة الخلية، إن وجود مكورات ثنائية سلبية الغرام والعصيات الكروية عصورات يمكن أن يكون صعب التقييم وخاصة عندما تحوي خلفية الساحة على مواد زهرية اللون عديمة الشكل. إضافة إلى أن الجراثيم تميل لأن تكون متغايرة الأشكال في CSF وقد تأخذ أشكالاً لانموذجية. يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب السحايا بالليستريا مقارنة مع المرضى المصابين بالتهاب سحايا حاد لأسباب جرثومية أخرى، نسبة حدوث أقل بشكل واضح للعلامات السحائية وتكون صيغة CSF أقل احتمالاً أن تحوي تعداد كريات بيض مرتفعة أو تراكيز بروتين عالية. يكون تلوين غرام للسائل الدماغي الشوكي سلبياً في ثلثي حالات التهاب السحايا بالليستريا والتهاب الدماغ والسحايا ويمكن أن يكون مضللاً في العديد من الحالات الباقية. يكون تلوين غرام سلبياً في ثلث حالات داء الليستريا في الجملة العصبية المركزية وإذا لم يكن تفسير محضرات الـ CSF الملونة بغرام جازماً يجب إعطاء الصادات واسعة الطيف ريثما تظهر نتائج الزروع. إذا لم تحوي المحضرات الأولية الملونة بالغرام أي متعضيات فإن فحص الرسابة الملونة المحضرة بتكثيف حوالي 5 مل من CSF بالمثفلة يمكن أن يظهر المتعضية المسببة.

تكون الزروع المأخوذة من CSF والدم والسوائل المستخلص من الآفات الفرفرية والمسحات البلعومية الأنفية كثيرة الفائدة. تكون المسحات المأخوذة من البلعوم الأنفي قيمة خصوصاً في المرضى الذين تلقوا معالجة بالصادات قبل دخول المشفى لأن معظم هذه الصادات لا يحقق مستويات كبيرة في المفرزات البلعومية الأنفية.

يمكن أن يكون تمييز التهاب السحايا صعباً بعد رض الرأس أو الجراحة العصبية لأن الأعراض والعلامات والموجودات المخبرية للخمج قد يصعب تفريقها عن تلك الموجودة في المرض. تشير مستويات سكر الـ CSF المنخفضة عادة إلى الخمج لكنها يمكن أن ترى أيضاً بعد

الجدول 96-3. تظاهرات التهاب السحايا الجرثومي بدون وجود سيطرة للعدلات ذات النواة كثيرة الأشكال

| |
|---|
| معالجة سابقة بالصادات |
| التهاب السحايا بالليستريا وحيدة النواة |
| التهاب سحايا سلبي |
| التهاب سحايا إفرنجي |

النزف تحت العنكبوت. يمكن زرع المتعضية المسببة وبشكل خاص عصيات سلبية الغرام معوية غالباً بسهولة من أمكنة خارج عصبية مثل الجروح أو البول. إلا أن الحساسية المعروفة للصادات في معزولات كهذه يمكن أن تؤمن توجيهاً قيماً للمعالجة الأولية لالتهاب السحايا.

يجب أن يخضع جميع المرضى المصابين بالتهاب سحايا ناجمة عن عوامل غير اعتيادية أو أخماج مختلطة وبعض المرضى المصابين بالتهاب سحايا ناجم عن المكورات العقدية الرئوية أو المستدميات النزلية للتصوير الشعاعي للجيوب الأنفية والخشائين لاستبعاد وجود بؤرة جانب سحائية للخمج.

## التشخيص التفريقي

يشابه التهاب السحايا الجرثومي التقليدي الحاد بعض الأمراض الأخرى. يجب التفكير بوجود خراج دماغي متمزق وخاصة إذا كان تعداد خلايا الدم البيضاء مرتفعاً بشكل غير عادي والأعراض العصبية البؤرية موجودة. تسبب البؤر جانب السحائية للخمج عادة حمى وصداع وعلامات موضعية. يظهر السائل الدماغي الشوكي بشكل مميزاً ارتفاعاً معتدلاً للكريات البيض العدلة وازدياداً معتدلاً في البروتينات، إلا أن سكر الـ CSF يكون طبيعياً عادة. يمكن أن يكون الـ CSF عقيماً في المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي والذين أعطوا مسبقاً معالجة بالصادات إلا أن وجود العدلات يكون شائعاً في الـ CSF ويكون مستوى السكر منخفضاً. يمكن أن تكون كثرة الكريات البيضاء بالعدلات غالبة باكراً أثناء تطور التهاب الدماغ والسحايا الفيروسي أو السلي. لكن الفحوص المتسلسلة سوف تظهر انحرافاً متزايداً نحو سيطرة الخلايا وحيدات النوى. يمكن أن يكون التهاب الدماغ والسحايا الفيروسي الحاد صعب التمييز سريرياً عن التهاب السحايا الجرثومي. إن تطور الموجودات في الـ CSF والسير السريري للمرض يحددان المسألة عادة.

## المعالجة والنتيجة

يتطلب التهاب السحايا الجرثومي البدء الفوري بالصادات المناسبة. إذا كانت اللطاخات الملونة بغرام لـ CSF تشير إلى إصابة بالمكورات السحائية أو الرئوية فيجب إعطاء البنسلين G أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (مثل السيفترياكسون 2 غ كل 12 ساعة) عن طريق الوريد لقد لوحظ وجود فشل سريري في بعض الأطفال في حالات التهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة للدواء والمعالجة بالجيل الثالث من السيفالوسبورينات ومع ازدياد حدوث مقاومة للمكورات الرئوية الشديدة للبنسلين فعندها نحتاج إلى معالجة إضافية بالفانكومايسين بانتظار نتائج الزرع والتحسس. يعتبر الكلورام فينكول الدواء البديل للمرضى الذين لديهم حساسية شديدة للبنسلين ويعطى بمقدار 25 مغ/كغ عن طريق الوريد كل 6 ساعات. يجب معالجة الحالات المشكوك لالتهاب السحايا بالمستدميات النزلية بالسيفوتاكسيم 2 غ عن طريق الوريد كل 4 سا، أو السيفترياكسون 2 غ وريدياً كل 12 ساعة في حالة الشك بالتهاب السحايا المكتسب في المجتمع وإذا كانت المحضرات الملونة بغرام للسائل الدماغي الشوكي سلبية لكن الموجودات السريرية والمخبرية توحي بالتهاب السحايا الجرثومي فيجب البدء بالمعالجة بالبنسلين والسيفوتاكسيم. تعتبر السيفالوسبورينات الجيل الثالث لخيار الأول في معالجة المتعضيات المعوية سلبية الغرام الحساسة المسببة لالتهاب السحايا. يمكن أن تكون بعض الأدوية مثل ceftazidinc، 2 غ وريدياً كل 6-8 ساعات. فعالة ضد الزوائف الزنجارية. إذا كانت المتعضية مقاومة للسيفالوسبورينات فيجب معالجة المريض بمشاركة الصادات الأمينوغليكوزيدية مع صادات β لاكتام المنتقاة بالاعتماد على حساسية المعزولات (مثل الميزلوسيلين mezlocillim أو البيبراسلين piperacillin). إن وضع ذخيرة داخل بطينية تسهل معالجة مثل هؤلاء المرضى. بغض النظر عن نتائج اختبارات التحسس يعتبر الكلورام فينكول دواء غير ملائم لمعالجة التهاب السحايا بالعصيات سلبية الغرام، حيث ترافق استعمالها مع معدلات وفيات مرتفعة بشكل غير مقبول. لقد تحسنت النتائج الوظيفية ومعدلات الوفيات لدى البالغين المصابين بالتهاب السحايا جرثومي بشكل كبير بالمعالجة المبكرة بالديكساميتازون (إعطاء 10 مغ مع أول جرعة من الصاد. ثم تعاد كل 6 ساعات لمدة 4 أيام).

يمتد تدبير التهاب السحايا الجرثومي إلى ما وراء المريض، حيث يجب وقاية الأشخاص المتماسين معه لأن لديهم خطورة كبيرة للإصابة بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية أو بالمستدميات النزلية. يجب بدء إجراءات العزل التنفسي عند الشك بالتهاب السحايا الجرثومي، كما يجب البدء بوقاية المتماسين بالصادات عندما يوحي السير السريري أو المحضرات الملونة بغرام لـ CSF بوجود التهاب سحايا بالمكورات السحائية أو بالمستدميات النزلية. ينصح بإعطاء الريفامبين لأهل البيت والأشخاص المماسين الصميميين للمريض المصاب بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية ويعطى 10 مغ/كغ (وحتى 600 مغ) مرتين يومياً لمدة يومين. إن الهدف من وقاية المماسين من التهاب السحايا بالمستدميات النزلية من النمط β هو حماية الأطفال الأصغر من 4 سنوات. ولأن المتعضية قد تكون عبرت من المريض إلى البالغين اللاعرضيين إلى الأطفال ذوي الخطورة فيجب إعطاء الريفامبين بمقدار 20 مغ/كغ (وحتى 600 ملغ يومياً لمدة 4 أيام لكل أفراد الأسرة وأفراد مركز الرعاية اليومية (الحضانة) الذين هم على تماس مع الأطفال الأصغر من 4 سنوات. على الرغم من المعالجة الخلالية بالصادات فقد يبقى المرضى المصابين بالتهاب سحايا بالنايسيريا السحائية أو المستدميات النزلية حاملين للجراثيم في البلعوم الأنفي ويجب أن يتلقوا معالجة بالريفامبين قبل التخرج من المشفى. تعتبر الليستريا وحيدة الخلية مقاومة للسيفالوسبورينات. ولذلك فيعتبر الأمبيسلين لمدة 15-21 يوماً على الأقل (مشركاً مع الأمينوغليكوزيدات في الأسبوع الأول) الخيار الأول في العلاج.

على الرغم من أن المماسين في المشفى للمرضى المصابين بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية يكونون على خطورة قليلة لاكتساب حالة الحمل، إلا أن ذلك يمكن أن يحدث كحالات عرضية ثانوية. وهكذا فإن الأفراد العاملين في المشفى والذين على تماس صميمي مع مفرزات المريض التنفسية يجب أن يتلقوا صادات ووقائية. يجب أن يعي جميع الأشخاص الذين يتلقون معالجة وقائية بالريفامبين إلى انقلاب لون البول والدموع لديهم إلى لون برتقالي وأن مانعات الحمل الفموية OCS ستتعطل مؤقتاً بسبب تأثيرات الدواء المضادة للاستروجين.

يموت حوالي 30٪ من البالغين المصابين بالتهاب سحايا جرثومي بسبب الخمج. ويحدث لدى الأشخاص الناجين صمم (6-10٪) وتكون العواقب العصبية الخطيرة الأخرى (1-18٪) شائعة. يعتمد إنذار الحالات بشكل كبير على مستوى الوعي وامتداد الأذية العصبية المركزية عند بدء المعالجة. يعتمد التشخيص الخاطئ (< 50٪ من المرضى) والتأخير الحاصل في بدء إعطاء الصادات عوامل مساهمة في

الجدول 96-4. "ثلاث RS" في أخماج الجملة العصبية المركزية

| "R" | التظهور | الاحتمالات |
| --- | --- | --- |
| عودة الأعراض | أثناء المعالجة بنفس الجرثومة | خطأ في المعالجة |
| النكس | بعد 1-14 يوماً من إيقاف علاج نفس الجرثومة | بؤرة جانب سحائية |
| عودة الخمج | بنفس الجرثومة أو بجرثومة أخرى | عيوب جافية خلقية أو مكتسبة |

الإمراضية ويعني الطبيب أن يعوض عنها. يجب أن يعالج المرضى المصابين بالتهاب سحايا صاعق بالصادات خلال 30 دقيقة من وصولهم لمراكز الرعاية اليومية. يمكن أن ينكس التهاب السحايا الجرثومي حتى بعد المعالجة بالصادات وحدوث الشفاء المفترض يوجد نموذج النكس عادة بوجود بؤرة خمجية جانب سحائية أو عيب في الجافية (الجدول 96-4).

يمكن الوقاية من أكثر أنماط التهاب السحايا الجرثومي شيوعاً بإعطاء اللقاح للأشخاص المعرضين للإصابة وتتوفر لقاحات عديدة السكاريد فعالة لبعض ذراري النايسريا السحائية والمكورات العقدية الرئوية والمستدميات النزلية نمط β.

## التهاب السحايا العقيم Aseptic Meningitis

يطلق التهاب السحايا العقيم على التهاب السحايا الرقيقة المترافق مع نتائج سلبية لمحضرات الـ CSF الملونة بغرام وزروع سلبية للجراثيم. وهي تسمية غير موفقة نوعاً ما حيث تدل على مرض حميد يزول عفوياً، إلا أنه من الضروري إتخاذ درجة عالية من الحذر في هذه المجموعة من المرضى لأنها قد تكون ممكنة المعالجة لكنها قابلة للتطور.

### الوبائيات

تعتبر الفيروسات السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا العقيم ومن بين تلك الحالات التي يمكن تحديد منها عاملاً مسبباً نجد أن 97٪ منها تكون بسبب الفيروسات المعوية (وخاصة فيروسات كوكساكي B، وفيروس إيكو وفيروس النكاف وفيروس التهاب السحايا المشيمي اللمفي) وفيروس الحلأ البسيط (HSV) والبريميات. يعتبر التهاب السحايا الفيروسي مرضاً رئيسياً للأطفال واليافعين (70٪ من المرضى يكونون أصغر من 20 سنة) تعكس التبدلات العضلية سيطرة الخمج بالفيروسات المعوية لذلك فإن معظم الحالات تحدث في الصيف أو أوائل الخريف. يحدث النكاف عادة في الشتاء ويحدث التهاب السحايا المشيمي اللمفاوي عادة في الخريف أو الشتاء.

### الآلية الإمراضية والفيزيولوجيا الإمراضية

يحدث توضع الخمج في السحايا خلال فترة الفيريسميا (تفيرس الدم viremia) الجهازية. ولم يفهم بعد أساس التمايز السحائي لهذه الفيروسات التي تسبب التهاب سحايا عقيم. قد يسبب فيروس الحلأ البسيط HSV2 التهاب سحايا خلال سير الحلأ التناسلي الأولي.

### التظاهرات السريرية

يكون البدء في متلازمة التهاب السحايا العقيم ذو المنشأ الفيروسي حاداً، حيث يبدأ بصداع وتهيج سحائي مترافق مع كثرة الكريات البيضاء في CSF. يوصف الصداع على أنه أسوأ صداع أصاب المريض ويتفاقم بالجلوس أو الوقوف أو السعال. في الحالات النموذجية، يكون سير المرض حميداً إن تطور التغيرات في الحس وحدوث نوبات الصرع والعلامات العصبية البؤرية يوجه التشخيص نحو التهاب الدماغ أو التهاب السحايا والدماغ. يمكن أن توحي التظاهرات السريرية الإضافية إلى وجود عامل خمجي محدد. قد يكون لدى المرضى المصابين بالنكاف التهاب غدد نكفية أو التهاب خصية ويعطي المرضى عادة قصة وصفية للتماس مع مصاب بالنكاف يتلو التهاب السحايا المشيمي اللمفي التعرض للفئران أو خنازير غينيا أو الجرانب ويسبب ألماً عضلياً شديداً ويمكن أن يتلوه إصابة شبيهة بداء وحيدات النوى الخمجي مع طفح والتهاب خصية. يتلو داء البريميا الرقيقة غالباً التعرض للجرذان أو الفئران أو السباحة في ماء ملوث ببولها ويحدث التهاب السحايا العقيم في الطور الثاني من المرض. يمكن مشاهدة التهاب السحايا العقيم أيضاً في الأشخاص المصابين بفيروس عوز المناعة البشري HIV سوء كتظاهرة للخمج الأولي بالفيروس أو كاختلاط متأخر. تكون كثرة الكريات البيض معتدلة عادة ويكون مستوى البروتين مرتفعاً قليلاً وتركيز السكر طبيعياً أو منخفضاً قليلاً. يمكن أن يكون العرض المصلي HIV سلبياً في الخمج الحاد، لكن يمكن وضع التشخيص بسهولة بكشف الـ RNA المصلي التابع لفيروس الـ HIV (انظر الفصل 107).

### التشخيص المخبري

يظهر تحليل السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الفيروسي كثرة الكريات البيض من 10-2000 كرية دم بيضاء/ميكروليتر (راجع الجدول 96-1) ويكون غلبة العدلات في العينة الأولى لـ CSF موجودة لدى ثلثي المرضى، إلا أن البزل القطني المتتابع يظهر انحرافاً سريعاً (خلال 6-8 ساعات) في تعداد الـ CSF التفريقي باتجاه سيطرة الخلايا وحيدة النوى. يكون مستوى البروتين في الـ CSF طبيعياً في ثلث الحالات وتقريباً يكون أقل من 100 مغ/دل. يكون عيار السكر في CSF طبيعياً وهذا مميز له. رغم حدوث انخفاض طفيف في النكاف (30٪ من الحالات). والتهاب السحايا المشيمي اللمفي (60٪ من الحالات) وبشكل أقل شيوعاً في التهاب السحايا بفيروس الإيكو وفيروس الحلأ البسيط HSV. يظهر البزل القطني المتتابع انخفاض 95٪ في عدد الخلايا خلال أسبوعين. يعطي زرع البراز فائدة أكبر في عزل الفيروسات المعوية (40-50٪) بينما تكون زروع الـ CSF والحلق إيجابية في 15٪ فقط من الحالات. يمكن أن تشير الفحوصات المصلية أيضا إلى عامل مسبب معين. حيث يكون ارتفاع عيار الأضداد لأربعة أضعاف مفيداً في تأكيد علاقة الفيروس المعزول من البراز أو الحلق. نادراً ما تكون التحاليل المصلية مفيدة في التشخيص الحاد، ولكن الفحص المعتمد على PCR والذي يكشف RNA الفيروسات المعوية في حوالي 70٪ من الأشخاص المصابين بالتهاب سحايا عقيم.

### التشخيص التفريقي

قد تجد صعوبة في تفريق التهاب السحايا الجرثومي المعالج جزئياً والبؤرة جانب السحائية للخمج عن التهاب السحايا العقيم. يمكن أن يكون البزل القطني المتتابع مفيداً في وضع التشخيص في الأول (التهاب السحايا الجرثومي المعالج جزئياً) بينما تفيد الصور الشعاعية للجيوب جانب الأنفية والخشائين في تأكيد التشخيص في الثاني (البؤرة جانب السحائية). يمكن أن يدخل أيضاً في التشخيص التفريقي العوامل الخمجية التي لا يمكن زرعها على أوساط الجراثيم العادية والتي تعتبر مسببة لالتهاب السحايا تحت الحاد أو المزمن (راجع ما يلي). يمكن أن يسبب التهاب الشغاف الخمجي التهاب سحايا عقيم وهذا هام جداً في اعتبارات التشخيص في الحالات الملائمة (راجع الفصل 100).

### المعالجة والسير

يكون التهاب السحايا الفيروسي حميداً ومحدداً لذاته. يسبب التهاب السحايا بفيروس HSV المترافق مع الحلأ التناسلي الأولي أحياناً أعراض كافية لتعليل إعطاء المعالجة بالأسيكلوفير.

## التهاب السحايا تحت الحاد والمزمن

يمكن أن تتظاهر بعض الأمراض الخمجية أو اللاخمجية على شكل التهاب سحايا تحت حاد أو مزمن. يشير التهاب السحايا المزمن إلى متلازمة سريرية لمدة 4 أسابيع على الأقل وقد نوقشت في الفصل 120. وتعتبر الإصابة العصبية التي تتطور خلال عدة أيام إلى عدة أسابيع وتأخذ سريرياً هيئة التهاب سحايا أو التهاب دماغ وسحايا ويترافق مع كثرة كريات بيض وحيدة النوى مسيطرة في الـ CSF، أكثر صلة مع التشخيص التفريقي لالتهاب السحايا العقيم. يمكن أن تتظاهر الأسباب الخمجية لهذه المتلازمة على شكل التهاب سحايا تحت حاد أو مزمن (الجدول 96–25). ومن المهم في البداية الأخذ بعين الاعتبار الدور المحتمل لفيروس عوز المناعة البشري HIV كمسبب مباشر لهذه المتلازمة أو مؤهب لأخماج انتهازية معينة مثل داء المستخفيات أو المقوسات والتي تتظاهر عادة على شكل التهاب سحايا تحت حاد. يتطلب المرضى المصنفون في فئة عالية الخطورة للإصابة بمتلازمة عوز المناعة المكتسبة اعتبارات خاصة في هذه الحالة (راجع ا لفصل 107).

ينجم التهاب السحايا الدرني عن تمزق بؤرة جانب سحائية إلى الفراغ تحت العنكبوت. تكون التظاهرات عادة إما التهاب سحايا تحت حاد أو نصف حاد مع متلازمة عصبية موجودة منذ أقل من أسبوعين في أكثر من نصف المرضى. ويعتبر الصداع والحمى والتهيج السحائي وتبدل الحالة العقلية مميزات لهذه الحالة مع وذمة حليمية عصب بصري وشلول الأعصاب القحفية (VII,VI,IV,III,II) والمنعكسات الباسطة الأخمصية ويحدث كل منها في حوالي ربع الحالات. يمكن أن تظهر عينة الـ CSF الأولية سيطرة للعدلات، لكن يحدث انحراف تفريقي نحو الخلايا وحيدة النوى خلال 7–10أيام التالية. يتم تحديد العصيات المقاومة للحمض في CSF في 10–20٪ من المرضى ويكون اختبار السلين tuberculin متوسط القوة إيجابياً في 65٪. يتم البدء بالمعالجة قبل إثبات التشخيص في معظم الحالات، لأن التأخير في إعطاء المعالجة يترافق مع ازدياد الوفيات. يزيد الشك السريري بالسل بالقصة المرضية لإصابة سلية بعيدة في نصف المرضى. وتحدث الإصابة التنفسية المتزامنة في حوالي ثلث المرضى لذا فإنه يمكن دعم التشخيص بواسطة عينات أو زروع للمفرزات الرئوية. تتألف المعالجة المناسبة من الإيزونيازيد، الريفامبين، الإيتامبتول والبيرازنياميد. يمكن أن يؤدي التهاب الأوعية الناجم عن اشتراك الأوعية المخية في النتحة الالتهابية إلى متلازمات السكتة وأعطى هذا تعليلاً منطقياً لاستعمال الستيروئيدات القشرية كمعالجة داعمة. على الرغم من عدم وجود دليل يثبت فائدتها إلا أن بعض الخبراء يعتقدون بضرورة إعطاء الكورتيكوستروئيدات بجرعات متناقصة لمدة 4 أسابيع عندما يوضع تشخيص السل وخاصة إذا ظهرت شلول قحفية أو حدث خبل أو سبات طارئ.

يعتبر التهاب السحايا بالمستخفيات أكثر التهابات السحايا الفطرية شيوعاً ويمكن أن يحدث في الأشخاص الأصحاء ظاهرياً أو الأثوياء المضعفين مناعياً. يكون بدء ظهور المرض خلسة ويتبعه بعد عدة أسابيع إلى أشهر التهاب دماغ وسحايا مترق لا يمكن تمييزه أحياناً سريرياً عن تطور السل. يمكن أن تكون بعض الترافقات مفيدة في التشخيص التفريقي. يوحي وجود تثبيط مناعي بداء المستخفيات بينما تشير الإصابة المعقدة المزمنة والارتشاحات الدخنية في صورة الصدر الشعاعية أو متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار SIADH إلى السل. تظهر محضرات الحبر الهندي للسائل الدماغي الشوكي خمائر ذات محفظة في 50٪ من الحالات. ويكون لدى أكثر من 90٪ من المرضى مستضد عديد سكاريد تابع للمستخفيات في الـ CSF أو المصل.

يجب إجراء الزروع الفطرية للبول والبراز والقشع والدم. يمكن أن تكون هذه الزروع إيجابية في غياب الإصابة خارج العصبية الواضحة سريرياً. تتطلب معالجة التهاب السحايا بالمستخفيات الأمفوتريسين B يعتبر الفلوكونازول فعالاً لكن التعقيم الناتج عنه في الـ CSF يكون أبطأ. يعد إعطاء الفلوكونازول يومياً فعالاً في المعالجة المحافظة مدى الحياة لمنع النكس لدى الأشخاص المصابين بالإيدز.

تعتبر الكروانيات الضارة سبباً رئيسياً لالتهاب السحايا الحبيبومي في المناطق نصف الحافة في الولايات المتحدة الجنوبية الغربية. ويمكن أن تسبب النوسجات المغمدة متلازمة مماثلة في المناطق المستوطنة فيها (وادي نهري أوهايو والمسيسبي). يعكس الإفرنجي العصبي حقيقة أن الملتويات المسببة للإفرنجي (اللولبية الشاحبة) تغزو الجملة العصبية المركزية في معظم حالات الأخماج الجهازية، ثم بعد ذلك إما أن تزيل دفاعات الثوي هذه المتعضية أو أن هذه المتعضية تبقى لتحدث خمجاً أكثر إزماناً يتظاهر سريرياً بعد عدة سنوات فقط. يعتبر الشكل اللاعرضي للإفرنجي العصبي الشكل الأكثر شيوعاً ويظهر المرضى القليل من الخلايا البيضاء في الـ CSF ويكون لديهم اختبارات مصلية إيجابية للإفرنجي يمكن أن يظهر الإفرنجي العصبي على شكل التهاب سحايا حاد أو تحت حاد الشكل الالتهابي السحائي)، مشابهاً للأخماج الجرثومية الأخرى ويحدث عادة خلال مرحلة الإفرنجي الثانوي عندما تظهر تبدلات جلدية أيضاً. يمكن أن يتطور استسقاء دماغ وشذوذات

الجدول 96–5. التهاب السحايا تحت الحاد إلى المزمن

| العامل المسبب | الترافق |
|---|---|
| فيروس HIV | إصابة مباشرة أو أخماج انتهازية |
| الفطارات السلية | يمكن أن يكون لديه سل خارج عصبي |
| المستخفيات المحدثة | الثوي المثبط مناعياً |
| الكروانيات الضارة | الولايات المتحدة الجنوبية الغربية |
| النوسجات المغمدة | وادي نهري أوهايو والمسيسبي |
| اللولبيات الشاحبة | التهاب سحايا إفرنجي حاد، إفرنجي سحائي وعائي ثانوي |
| داء لايم | عضة القراد، طفح، حلوب مفصلي |

أعصاب قحفية (VII وVIII) أيضاً تكون تحاليل الـ CSF والتحاليل المصلية إيجابية بشدة عادة وتكون الإصابة مستجيبة للبنسلين.

يبدأ الإفرنجي الوعائي بعد 2-10 سنوات من الآفة البدئية وتتميز هذه الإصابة بحدوث كل من الالتهاب السحائي والتهاب الأوعية (الشرايين الصغيرة) وتؤدي الثانية إلى الانسداد الوعائي. تسبب الإصابة سريرياً علامات قليلة لالتهاب السحايا لكنها تؤدي لاحتشاءات شوكية أو مخية وحيدة البؤرة أو متعددة البؤر. يمكن حدوث خطأ بالتشخيص مع التهاب الأوعية المناعي الذاتي أو حتى الإصابة الوعائية المخية الناجمة عن التصلب الشرياني. يجب أن توجه العلامات الباكرة البارزة للحبل الشوكي إلى توقع الإفرنجي بينما تقوم الموجودات في الـ CSF من كثرة الكريات البيض وارتفاع الغلوبولين غاما والاختبارات المصلية الإيجابية بوضع تشخيص الإفرنجي. يستجيب المرضى للمعالجة بالصادات على الرغم من أن الشفاء من الاضطرابات البؤرية يمكن أن يكون غير كامل. يعد الإفرنجي أكثر صعوبة في التشخيص ويمكن أن يكون سيره متسارعاً في الأفراد المصابين بخمج HIV. يمكن أن يتطور الإفرنجي السحائي الوعائي خلال أشهر من الخمج البدئي على الرغم من المعالجة بالبنزاتين بنسلين داخل العضل (راجع الفصل 106).

يعتبر الخزل العام والذي كان سبباً شائعاً للقبول في المصحات العقلية، نادراً الآن، ينتج هذا الاضطراب عن غزو الإفرنجي للبرانشيم الدماغي ويبدأ سريرياً بعد 10 إلى 20 سنة من الخمج البدئي. يتميز الخزل بالعته المترقي مع أعراض هوسية وهوس العظمة أحياناً، وغالباً ما يترافق مع ارتعاشات خشنة تصيب العضلات الوجهية واللسان يعتبر وجود حدقة Argyll Robertson الدليل التشخيصي على وجود الإصابة. تؤدي المعالجة المبكرة بالصادات إلى التحسن ولكن ليس الشفاء التام.

يعد التابس الظهري عملية خمجية مزمنة في الجذور العصبية الظهرية ويظهر بعد 10-20 سنة من الخمج الإفرنجي البدئي. يتميز هذا الاضطراب بآلام وامضة واعتلال عصبي حسي متزايد يصيب بشكل رئيسي الألياف الكبيرة التي تعصب الأطراف السفلية. ويوجد فقد عميق في حس الاهتزاز والوضعة بالإضافة إلى الانعكاسية areflexia تتأثر الألياف الذاتية أيضاً مسببة انخفاض ضغط انتصابي وقرحات اغتذائية في القدمين واعتلال رضي في المفاصل. تتواجد عادة حدقات أرغيل روبرتسون. وتكون الاختبارات المصلية لـ CSF إيجابية عادة. يستجيب هذا الاضطراب جزئياً فقط للمعالجة بالصادات.

تشمل المضاعفات النادرة الإفرنجي الضمور العيني المترقي. الصمغة gumma (آفة كتلية في الدماغ) والإفرنجي العصبي الخلقي، والخمج الإفرنجي للجهاز السمعي والدهليزي ويمكن أن نجد وصف هذه الآفات في الكتب المرجعية.

يترافق داء لايم وهو داء ملتويات منقولة بالقراد (راجع الفصل 94) في 15٪ من الأفراد المصابين سريرياً بالتهاب السحايا أو التهاب الدماغ أو الاعتلال العصبي القحفي أو الجذري. تبدأ الإصابة العصبية نموذجياً بعد عدة أسابيع من الطفح النموذجي للحمامى المزمنة المهاجرة. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون الطفح خفيفاً جداً بحيث لا يلاحظه المريض ويضمحل عادة في الوقت الذي تظهر فيه الأعراض العصبية. يجب الشك بالتشخيص عندما يصاب المريض بالتهاب سحايا تحت حاد أو مزمن خلال نهاية الصيف أو أوائل الخريف مع تبدلات في الـ CSF مؤلفة من ازدياد معتدل في الكريات البيض وحيدة النوى. ومستويات البروتين أقل من 100 مغ/دل، ومستويات سكر طبيعية. يوضع التشخيص اعتماداً على المصليات، يؤمن تحليل الـ CSF بتقنية الـ PCR مقاربة تشخيصية حساسة لتشخيص داء لايم في الجملة العصبية المركزية. يستجيب المرضى المصابين بداء لايم الباكر للمعالجة الفموية بالدوكسيسيكلين بينما تكون استجابة المرضى المصابين بداء لايم المتأخر أو المنتشر تكون استجابة المرضى المصابين بداء لايم المتأخر أو المنتشر أقل بشكل متوقع للكورسات الطويلة (14-21 يوماً) من السيفترياكسون الوريدي.

يمكن أن يتظاهر العديد من الأمراض اللاخمجية على شكل التهاب سحايا تحت حاد أو مزمن، يكون الـ CSF النموذجي في هذه المجموعة حاوياً على 10-100 خلية لمفية، ومستويات بروتين مرتفعة وانخفاض معتدل إلى شديد في مستوى السكر. يمثل داء كارسينوما السحايا إصابة واسعة للسحايا الرقيقة بالأدينوكارسينوما الانتقالية، أو اللمفوما، أو الميلانوما. تحدد التحاليل الخلوية غالباً الخلايا الخبيثة. يمكن أن يسبب الساركوئيد التهاب سحايا قاعدية وإصابة أعصاب قحفية غير متناظرة بالإضافة إلى زيادة طفيفة في الكريات البيض وأحياناً تترافق مع مستويات سكر في الـ CSF منخفضة هامشية كما يمكن أن ينتمي التهاب الأوعية الحبيبومي وداء بهجت لهذه الفئة.

## مقاربة التشخيص

يمكن أن يكون تشخيص السبب المحدد في التهاب السحايا تحت الحاد أو المزمن صعباً للغاية. يمكن أن تظل الزروع سلبية في المرضى المصابين بالتهاب سحايا سلي أو فطري سلبية لمدة 4-6 أسابيع أو أكثر، وأكثر من ذلك يكون التهاب السحايا الناجم عن بعض الفطور (مثل النوسجات ذات المحفظة) غالباً مترافقاً مع زروع سلبية لـ CSF.

يجب اتباع مقا ربة موضوعية منظمة في التشخيص بسبب وجود الشكوك التي تتدخل في وضع تشخيص الحالات الخمجية وحتى مسألة ما إذا كان المريض مصاباً بمرض خمجي أو لا خمجي. بالإضافة إلى الفحوص المخبرية الروتينية (للعينات المتعددة لـ CSF) و التي تشمل محضرات الحبر الهندي والزرع الجرثومي والمتفطري والفطري، يجب على المريض المصاب بالتهاب سحايا مزمن بسبب مجهول أن يخضع لإجراء ما يلي: اختبار VDRL واختبار مستضدات المستخفيات (وعندما يكون مناسباً: اختبار أضداد بوريليا بور غدور فيري) على الدم والـ CSF، اختبار الضد اللولبي المتألق الومضاني الممتص (FTA) والأضداد المضادة للنوى وتجرى على الدم، ومستضدات النوسجات على البول والـ CSF، وأضداد فيروس HIV والنوسجات المحفظة (وعندما يكون مناسباً: الكروانيات الضارة) على المصل، والدراسات الخلوية (ثلاث مرات) على الـ CSF. يجب إجراء اختبار السلين الجلدي (قوة متوسطة، 5TU) مع اختبارات العطالة الجلدية (نكاف، مبيضات، كزاز) ويجب أن يسهل التشخيص بواسطة PCR لبعض المتعضيات في الـ CSF، تقييم المرضى المصابين بالتهاب سحايا مزمن عندما يكون متاحاً.

يتم تحديد المعالجة المناسبة بواسطة الحالة السريرية للمريض ونتائج هذه الاختبارات. إذا كانت كثرة الكريات البيضص في CSF تتكون أكثر من 50-100 خلية/ميكروليتر، فإن هذا مؤشر على الإصابة الخمجية. أما إذا كان اختبار السلين الجلدي سلبياً فإن التهاب السحايا الفطري يصبح أكثر احتمالاً. ويمكن للتحاليل المتكررة الخلوية والميكروبيولوجية أن تظهر التشخيص. إذا كانت كثرة الكريات البيض طفيفة (أقل من 50-100 خلية/ميكروليتر)، تصبح الأسباب اللاخمجية أكثر احتمالاً، ويمكن أن تكون هذه الحالة محددة لذاتها، وتدعى عندئذ التهاب السحايا اللمفي الحميد المزمن. إن المقاربة المتبعة

لمعالجة هؤلاء المرضى يجب أن تكون شخصية لكل حالة. ونادراً ما تكون خزعة السحايا أو الدماغ ضرورية أو مفيدة. إذا كانت كل تحاليل الـ CSF غير مشخصة وحالة المريض السريرية مستقرة، فإن فترة مراقبة دقيقة للمرضى تكون أفضل دوماً من الإجراءات التشخيصية الباضعة.

## التهاب الدماغ Encephalitis

تحدث الأسباب الفيروسية الحادة والخمجية الأخرى التهاب الدماغ الذي يتظاهر بحمى، صداع، صلابة نقرة، تخليط، تبدلات في الوعي، علامات عصبية بؤرية، ونوبات صرعية.

### الوبائيات

يستطيع عدد كبير من العوامل الفيروسية وغير الفيروسية أن تسبب التهاب دماغ (الجدول 96-6). يمكن أن يفيد الحدث الموسمي في تضييق التشخيص التفريقي. تزداد الفيروسات المنقولة بمفصليات الأرجل في الصيف (التهاب الدماغ كاليفورنيا (فيروس لاكروس) والتهاب الدماغ الخيلي الغربي يحدثان في آب، والتهاب دماغ القديس لويس ويحدث في آب بقليل)، تحدث الأخماج المنقولة بالقراد (حمى الجبال الصخرية المبقعة) في أوائل الصيف، أخماج الفيروسات المعوية في أواخر الصيف والخريف، ويحدث النكاف في الشتاء والربيع. كذلك يكون التوزيع الجغرافي مفيداً أيضاً. يتحدد التهاب الدماغ الخيلي الشرقي في الولايات المطلة على البحر. تشير المسوح المصلية إلى أن الأخماج بفيروسات التهاب الدماغ غالباً ما تكون تحت سريرية. ليس من الواضح سبب تطور التهاب الدماغ في حالات قليلة من الأفراد المخموجين.

يعتبر فيروس HSV السبب الأكثر شيوعاً وقابلية للعلاج والمخرب في حالات التهاب الدماغ الفردي البؤري الشديد، ويشترك في 10٪ من حالات التهاب الدماغ الإجمالية في أمريكا الشمالية. لا يوجد أي تفصيل عمري، جنسي، فصلي أو جغرافي.

| الجدول 96-6. الآلية الإمراضية الفيروسية لالتهاب الدماغ والتهاب السحايا والدماغ |
|---|
| الحلأ البسيط |
| ابشتاين بار |
| الحلأ النطاقي |
| الفيروس المضخم للخلايا |
| النكاف |
| الحصبة |
| فيروس La crosse |
| التهاب الدماغ القديس لويس |
| التهاب الدماغ الخيلي الشرقي |
| التهاب الدماغ الخيلي الغربي |
| فيروس كوكساكي |
| فيروس إيكو |
| الكلب |
| فيروس عوز المناعة البشرية |

### الآلية الإمراضية

تصل الفيروسات إلى الجملة العصبية المركزية عبر الجريان الدموي أو الأعصاب المحيطية. تصل فيروسات الحلأ البسيط نظرياً إلى الدماغ بواسطة الانتشار من خلية إلى خلية أخرى على طول الفروع الراجعة للعصب مثلث التوائم والتي تعصب السحايا في الحفرة الأمامية والمتوسطة. ورغم أن هذا يمكن أن يفسر التوضع المميز للآفات النخرية في الأجزاء السفلية المتوسطة من الفصوص الجبهي والصدغي، إلاأنه ليس من الواضح سبب كون هذا الانتشار نادراً حيث تحدث حالة واحدة من التهاب الدماغ بفيروس الحلأ البسيط من كل مليون حالة من السكان كل عام.

### التظاهرات السريرية

يؤخذ سير التهاب الدماغ بفيروس الحلأ البسيط بعين الاعتبار تفصيلياً هنا بسبب أهميته في وضع التشخيص لهذه الحالة القابلة للعلاج. يصف المرضى المصابون بفيروس HSV حدوث بادرة 1-7 أيام من أعراض تنفسية علوية يتبعها بدء مفاجئ بصداع وحمى. ويمكن أن يترافق الحمى والصداع مع فقد حاد للذاكرة القريبة، وشذوذات سلوكية، وهزع، وصعوبة في الكلام ونوبات عصبية (غالباً بؤرية). إلا أن الاضطرابات الحسية لا تكون بارزة دوماً أثناء تظاهرات المرض وهي غير ضرورية في وضع التشخيص المناسب لخمج الجملة العصبية المركزية الخطر والقابل للعلاج بشكل ممتاز.

### التشخيص المخبري

يمكن أن يحوي الـ CSF في التهاب الدماغ بفيروس HSV 0-1000 خلية بيضاء دموية/ميكروليتر، مع سيطرة للمفاويات. تكون البروتينات مرتفعة بشكل معتدل (الوسطي 80 مغ/دل). ينخفض سكر الـ CSF في 5٪ من المرضى فقط خلال 3 أيام من البدء لكنه يصبح مضطرباً في مرضى آخرين مع تقدم سير المرض. يكون الـ CSF طبيعياً في 5٪ من الحالات تقريباً. وتكون الموجودات المخبرية الأخرى في بدء المرض قليلة الفائدة، على الرغم من وجود شذوذات بؤرية في تخطيط الدماغ الكهربائي EEG وتتطور في التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي للدماغ خلال اليوم الثالث في معظم المرضى. يوفر الاسيكلوفير مزايا علاجية كبيرة الاحتمال في التهاب الدماغ بفيروس الـ HSV مع خطورة قليلة في هذه الإصابة العالية الخطورة والمخربة للجملة العصبية حيث أن خزعة الدماغ يجب ألا تجرى ما لم توجد وسيلة علاجية أخرى. يجب أن يزيد مستوى السكر المنخفض في الـ CSF من الشك بالخمج الحبيبومي (مثل السل وداء المستخفيات) إذا ظهر في التحليل الأولي لـ CSF انخفاض في مستوى السكر فإن ثلث الأشخاص سوف يكون لديهم خمج آخر قابل للعلاج. وإذا بقيت تحاليل الـ CSF وتصوير الدماغ غير جازمة في مثل هذه الحالات فعندها تستطب خزعة الدماغ.

يمكن أن يزود الزرع الفيروسي للبراز والحلق والسنتر الجلدية والـ CSF إضافة إلى عينات خزعة الدماغ والتلوين المناعي الومضاني غير المباشر أو بالبيروكسيداز المناعي للنسج، بتشخيص نوعي لكن يأتي عادة كل من العزل الفيروسي والدليل المصلي بارتفاع عيار الأضداد متأخراً كثيراً لتوجيه المعالجة الأولية. تكون التحاليل المصلية في حالة التهاب الدماغ بفيروس HSV مفيدة بشكل خاص في 30٪ من الأفراد المصابين بالخمج الأولي. كذلك قد يبدي عيارات أضداد HSV في الـ CSF، التي

تعكس الإنتاج داخل العلاجي للأضداد. ارتفاعاً مشخصاً بمقدار أربعة أضعاف. يعد كشف DNA فيروس HSV في الـ CSF بواسطة الـ PCR حساساً ونوعياً بدرجة عالية في التهاب الدماغ بفيروس HSV.

## التشخيص التفريقي

يمكن أن تشابه كل من الأمراض التالية التهاب الدماغ بفيروس الحلأ البسيط HSV. التهاب الدماغ والنخاع الشوكي (المزيل للنخاعين) الحاد. التهاب الشغاف الخمجي المسبب لصمة دماغية. التهاب الدماغ والسحايا الناجم عن المستخفيات المحدثة، المتفطرات السلية، أو فيروس لاكروس. الخراجات الجرثومية الحادة. فرفرية نقص الصفيحات الخثرية الحادة. الخثار الوريدي الدماغي. الداء الوعائي. الأورام البدئية والانتقالية.

## المعالجة والنتيجة

يعتمد سير التهاب الدماغ الفيروسي على العامل المسبب يكون معدل الوفيات في التهاب الدماغ بـ HSV غير المعالج مرتفعاً (70٪) وتترافق النجاة مع عقابيل عصبية شديدة. تحسن المعالجة بالأسيكلوفير نسبة الشفاء وتقلل من الإمراضية بشكل كبير إذا أعطت للمرضى باكراً قبل حدوث السبات. يكون الإنذار جيداً في الأفراد الأصغر من 30 سنة الذين كانت الحالة العقلية لديهم سليمة عند تظاهر المرض.

## الكلب Rabies

يعد التهاب الدماغ بفيروس الكلب مميتاً دوماً وهذا يتطلب انتباهاً كبيراً من أجل الوقاية. حالياً يحدث (5-6 حالات) سنوياً للكلب في الولايات المتحدة الأمريكية ويتلقى حوالي 20.000 شخص إجراءات وقائية بعد التعرض.

تكون فترة الحضانة في الكلب عموماً 20 إلى 90 يوماً يتضاعف خلالها فيروس الكلب موضعياً ثم يهاجر على طول الأعصاب باتجاه الحبل الشوكي والدماغ. يبدأ الكلب بحمى، صداع، دعث، ألم أو خدر مكان التلقيح. تخليط، نوبات صرعية، شلل، ثم صلابة النقرة. تعتبر فترات التهيج العنيف مميزة لالتهاب الدماغ بفيروس الكلب. تؤدي محاولات الشرب إلى تشنج حنجرة وتهوع وتخوف. ويحدث أخيراً الشلل، السبات والموت. عندما يشك بالكلب يجب البدء بإجراءات العزل الوقائية لتجنب حدوث تعرض إضافي للعاملين في المشفى من خلال اللعاب أو المفرزات الأخرى المخموجة. يمكن تأكيد التشخيص بواسطة مقايسة الأضداد المعدلة بفيروس الأضداد المعدلة لفيروس الكلب أو بواسطة عزل الفيروس من رسابة البول واللعاب والـ CSF. يعد التلوين الومضاني المناعي لأضداد فيروس الكلب في عينة خزعة جلدية مأخوذة من الرقبة الخلفية وسيلة سريعة لوضع التشخيص.

تعتمد دلائل الوقاية على المبدئين الرئيسيين التاليين: أولاً، يجب أن يكون المريض قد تعرض للفيروس، يكون التعرض بغير العض ممكناً إذا تلوثت الأغشية المخاطية أو الجروح المفتوحة بلعاب الحيوان، لذلك يحصل الكلب بعد التعرض لبول الوطواط في الكهوف الملوثة بشدة. ثانياً، نادراً ما تكون القوارض الصغيرة (الجرذان، الفئران، السنجاب الأمريكي، السنجاب) أو الأرانب مخموجة وهي لم تترافق مع إصابة بشرية. تعتبر استشارة الخبراء الصحيين في المنطقة أو الولاية مهمة جداً لأن بعض المناطق في الولايات المتحدة تعتبر خالية من الكلب. أما في المناطق الأخرى فإذا كان الكلب موجوداً عند الحيوانات البرية فإن الكلب والقطط تملك احتمال نقل الكلب. ويجب أن يحجز على الكلاب والقطط المنزلية لمدة 10 أيام بعد عضها لشخص ما. فإذا لم تحدث علامات للمرض فلا يوجد خطر النقل عن طريق العضة السابقة. يجب القضاء على الحيوانات المشردة وفحص أدمغتها بحثاً عن فيروسات الكلب بواسطة اختبار تألق الضد المناعي المباشر. تتطلب عضات الوطاويط والظربان والراكون المعالجة دوماً إذا لم يتم إمساك هذه الحيوانات. يمكن أن يكون السلوك غير العادي والهجوم غير المحرض للحيوانات علامات على إصابتها بالكلب.

تتألف المعالجة بعد التعرض حالياً من: (1) تنضير شامل للجرح (2) إعطاء الغلوبولين المناعي الإنساني المضاد للكلب 20 وحدة دولية/كغ، ترشح نصف الجرعة موضعياً في مكان العضة والنصف الثاني يعطى في العضل (3) لقاح الكلب ثنائي الصيغة الخلوية الإنساني (1 مل) تعطى في العضل 5 مرات خلال فترة شهر واحد ويجب تلقيح الأشخاص ذوي الخطورة العالية أيضاً (مثل الأطباء البيطريون وهواة اكتشاف الكهوف).

# طيف الأخماج السلية والفطرية والطفيلية

تناقش هنا طيف الأخماج السلية والفطرية والطفيلية في الجملة العصبية المركزية باختصار. يزداد حدوث العديد من هذه الأخماج ولكن ليس جميعها كنتيجة مباشرة لازدياد انتشار خمج HIV في المجتمع (راجع الفصل 107).

## التدرن

يمكن أن يحدث التدرن العصبي بعدة أشكال وأحياناً بدون أي دليل على وجود الخمج الفعال في أي مكان آخر في الجسم. يعد التهاب السحايا الدرني الشكل الأكثر شيوعاً. يتميز هذا الاضطراب بالبدء تحت الحاد للصداع وصلابة النقرة والحمى. يصبح المرضى المصابون بعد عدة أيام مضطربين وغير متوجهين. ويصابون غالباً بشذوذات في وظائف الأعصاب القحفية وخاصة فقد السمع بسبب الالتهاب الواضح في قاعدة الدماغ. يسقط معظم المرضى إذا لم يعالجوا في السبات ويموتون خلال 3-4أسابيع من البدء. يمكن أن يُحدث التهاب الشرايين المرافق علامات بؤرية، وتضم الشلل النصفي، خلال سير المرض. يجب التمييز بين التهاب السحايا الدرني والأسباب الأخرى للأخماج السحائية الحادة وتحت الحادة وهي عملية غير سهلة غالباً حتى بعد فحص الـ CSF. يرتفع الضغط وعدد الخلايا إلى عدة مئات وهي مزيج من الكريات البيض واللمفاويات. يرتفع مستوى البروتين ويكون عادة فوق 100 مغ/دل وقد يصل إلى مستويات عالية جداً وينخفض تركيز السكر، تكون اللطاخات المجراة بحثاً عن العصيات المقاومة للحمض إيجابية في 10-20٪ من العينات فقط. تنمو متعضيات التدرن في الزرع لكن بعد عدة أسابيع على الأقل. وبانتظار ظهور النتائج الدقيقة لمثل هذه اللطاخات فإن المرضى المصابين بالتهاب سحايا حادة متصاعدة والذين يشك بأن لديهم إصابة درنية يجب أن يعالجوا بالأدوية المضادة للتدرن قبل التشخيص المؤكد. يجب إرسال عدد كبير من عينات السائل الدماغي الشوكي للزرع ويجب إجراء بحث دقيق للإصابة الدرنية في أي مكان آخر في الجسم. يكون عند 75٪ من هؤلاء المرضى اختبار سلين إيجابي ويمكن أن يفيد الفحص الدقيق بتقديم الدليل

على وجود إصابة درنية جهازية. تؤدي الأورام الدرنية في الدماغ إلى أعراض وعلامات لالتهاب سحايا أو لآفة كتلية مع كون هذه الأورام الدرنية موجودة بالصدفة.

يمكن تحديد آفة واحدة أو عدة آفات في الطبقي المحوري لكن لا يميز الطبقي المحوري نفسه الأورام الدرنية عن الورم الدماغي أو الخراجات الدماغية الأخرى. في غياب الدليل على التدرن الجهازي أو السحائي تصبح الخزعة ضرورية للتشخيص. يستجيب المرضى الذين لديهم أورام درنية مثل المرضى المصابين بالتهاب سحايا درني للمعالجة المضادة للتدرن، لكن الآفات الدماغية قد تبقى مرئية في التصوير الطبقي المحوري لفترة طويلة بعد التحسن السريري للمريض، ويتبأ المسير السريري للإصابة وليس الطبقي المحوري بالنتيجة.

تضم التظاهرات الأقل شيوعاً للإصابة الدرنية في الجملة العصبية المركزية التهاب العنكبوت المزمن الذي يتميز باستجابة التهابية قليلة الدرجة في الـ CSF مترق مع أعراض خلل وظيفة الحبل الشوكي أو ذيل الفرس. يشك بتشخيص التهاب العنكبوت بواسطة التخطيط النخاعي الذي يظهر أدلة على التليف والتكهف بدلاً من البطانة الملساء تحت العنكبوتية الاعتيادية. تستجيب الإصابة بشكل ضعيف للمعالجة. ينتج الاعتلال النخاعي الدرني عن الغزو المباشر للمتعضيات من الفراغ تحت العنكبوتي. يتظاهر المرضى باعتلال نخاعي متطور تحت حاد يتميز بفقد الحس إما في الأطراف السفلية أو في الأطراف الأربعة حسب مكان الغزو في الحبل الشوكي ويكون لدى العديد من المرضى علامات إضافية لالتهاب السحايا وتضم حمى وصداع وصلابة نقرة. يحوي CSF عادة خلايا ومتعضيات درنية. يمكن أن يظهر التخطيط النخاعي أدلة على التهاب العنكبوت ويبدي عادة حبلاً شوكياً متضخماً أو حصار تام في مرور المواد الظليلة في المناطق الصدرية أو الرقبية.

## الأخماج الفطرية والطفيلية

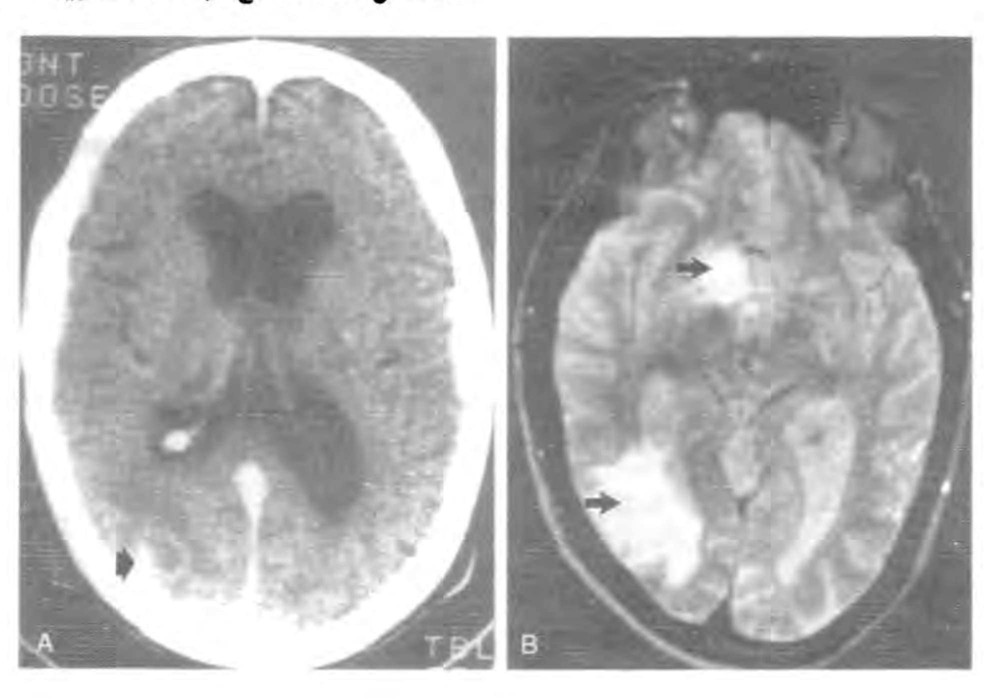
تكون الأخماج الفطرية والطفيلية في الجملة العصبية المركزية أقل شيوعاً من الأخماج الفيروسية والجرثومية. وتصيب غالباً المرضى المثبطين مناعياً. يوضح الجدول 96-7 الأكثر شيوعاً من هذه الأخماج. وبشكل مشابه للأخماج الجرثومية يمكن أن تسبب الأخماج الفطرية والطفيلية التهاب سحايا أو خراجات برانشيمية، تتظاهر التهابات السحايا عندما تحدث بأعراض سريرية مشابهة ولكنها عادة أقل شدة وحدة من تلك الأعراض الموجودة في التهاب السحايا الجرثومي الحاد. تضم الأسباب الفطرية الشائعة لالتهاب السحايا داء المستخفيات، داء الفطار الكرواني، وداء النوسجات. يعتبر التهاب السحايا بالمستخفيات خمجاً فردياً يصيب كلاً من المرضى المضعفين مناعياً (50٪) والمرضى غير المضعفين مناعياً. تتميز هذه الإصابة بصداع وأحياناً حمى وصلابة نقرة. يمكن أن تظهر الأعراض السريرية لفترات قد تصل لأسابيع أو أشهر ويمكن وضع التشخيص فقط بكشف المتعضية أو المستضد الخاص بها في الـ CSF. يحدث التهاب السحايا بالنوسجات أو الفطارات الكروانية في المناطق المستوطنة. وتصيب غالباً الأشخاص غير المضعفين مناعياً. توحي قصة الإقامة في المناطق الجغرافية الملائمة بالتشخيص. الذي يؤكد بالفحوص المصلية وفحص الـ CSF. تكون المعالجة المضادة للفطور فعالة عادة وخاصة في المرضى الغير مضعفين مناعياً. تحدث الأخماج الطفيلية في الجملة العصبية عادة خراجات بؤرية أكثر من التهاب السحايا المنتشر.

الجدول 96-7. بعض الأسباب الفطرية والطفيلية لأخماج الجملة العصبية المركزية

| |
|---|
| **الأخماد الفطرية** |
| داء المستخفيات |
| داء الفطار الكرواني |
| داء الرشاشيات |
| داء الفطار المخاطالي |
| داء الفطار الشعاعي |
| داء النوسجات |
| داء الفطار البرعمي |
| داء المبيضات |
| **أخماج الديدان** |
| داء الشعرينيات |
| الكيسة المائية |
| داء المشوكات |
| داء المنشقات |
| داء الأسطوانيات الوعائية |
| داء الأسكاريس |
| **أخماج الأوالي** |
| داء المقوسات |
| داء الأميبيا |
| الملاريا |
| داء شاغاس |
| داء المثقبيات (الإفريقية) |



**الشكل 96-1.** داء الكيسات المذنبة العصبي. يظهر التصوير الطبقي المحوري كيسات متعددة متصلة.




**الشكل 96-2.** خراج بالمقوسات عند مريض مصاب بعوز المناعة المكتسب. A: يظهر التصوير الطبقي المحوري وسطاً ظليلاً كتلة زائدة الظل (السهم). B: يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي كتلاً متعددة (الأسهم) لا ترى بواسطة التصوير الطبقي المحوري تنبه الطبيب للشك بالخراجات أكثر من الورم.

إن أكثر الأخماج الشائعة التي تصيب الأثوياء غير مضعفين المناعة هو داء الكيسة المذنبة، وهو اضطراب ينجم عن الشكل اليرقي للدودة الشريطية الوحيدة وينتقل عن طريق تناول الطعام أو شراب ملوث ببيوض الطفيلي. تكون الإصابة شائعة في البلاد غير المتطورة وفي أجزاء من الولايات المتحدة تحوي نسبة كبيرة من السكان إسبانيين الأصل قد يحدث غزو للدماغ في 60٪ من الأشخاص المخموجين. ويؤدي غزو الدماغ إلى تشكل كيسات وحيدة أو متعددة والتي تتوضع غالباً في البارانشيم لكنها تبقى أحياناً في البطينات أو الفراغ تحت العنكبوتي. يكون ارتفاع الضغط داخل القحف والنوبات الصرعية أعراضاً سريرية شائعة. يظهر التصوير الطبقي المحوري التكلسات داخل القحف الصغيرة والكيسات ناقصة الكثافة (الشكل 96-1). تكون اختبارات التراص الدموي غير المباشر المصلي إيجابية عادة وهي تثبت التشخيص. يمكن أن يكون إجراء المجازة ضرورياً عندما تسد الكيسات الجهاز البطيني وتسبب أعراضاً. يكون دواء Praziquantel المضاد للديدان فعالاً في المعالجة.

عندما يحدث داء المقوسات الدماغي في البالغين فإنه يكون تظاهرة لضعف المناعة. يمكن أن يصاب المرضى المصابين بخلل في المناعة الخلوية بخراجات وحيدة أو متعددة والتي تظهر عادة على شكل آفات زائدة الرنين في التصوير الطبقي المحوري (الشكل 96-2) سيناقش تدبير داء المقوسات العصبي المركزي في الفصل 107.

## آفاق مستقبلية

- يمكن أن يؤدي التمنيع الشامل ضد المستدميات النزلية إلى استئصال أخماج المستدميات النزلية الغازية للجملة العصبية المركزية.
- سوف يتم تطوير الفحوصات التشخيصية الجزيئية الجديدة (PCR وً الخميرة الناسخة العكسية . PCR) من أجل تشخيص الأخماج الجرثومية اللانموذجية والفيروسية للجملة العصبية المركزية.
- سوف ينشأ الأخماج حيوانية المصدر (مثل، فيروسات النيل الغربي والنباه) للجملة العصبية المركزية كنتيجة للسفر العالمي والتجارة والتصنيع في البلدان المتطورة.
- سوف تزداد حالات التهاب السحايا المشفوي بالجراثيم إيجابية الغرام المقاومة وسلبية الغرام، وسوف يساعد الاستعمال الحكيم لمضادات الجراثيم في تقليل حدوث المقاومة لمضادات الجراثيم.



# الفصل 97

# أخماج الرأس والعنق

## أخماج الأذن

التهاب الأذن الخارجية هو خمج يصيب القناة السمعية الخارجية. يمكن أن تبدأ هذه العملية بشكل التهاب أجربة شعرية أو بثرة ضمن القناة. تعتبر المكورات العقدية والمكورات العنقودية والفلورا الجلدية الأخرى العوامل المرضة الأكثر شيوعاً. تترافق بعض حالات التهاب الأذن الخارجية مع استعمال أحواض الاستحمام الحارة.

ينجم هذا الخمج (أذن السباح) عادة عن الزوائف الزنجارية.

يشتكي المرضى المصابون بالتهاب أذن خارجية من ألم شديد جداً في الأذن. يمكن أن يشتكوا أيضاً من حكة. يظهر الفحص قناة خارجية ملتهبة ويمكن أن يصاب غشاء الطبل. (وبالعكس لا يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب أذن وسطى إصابة في القناة الخارجية إلا إذا تمزق غشاء الطبل). يمكن معالجة التهاب الأذن الخارجية مع التهاب النسيج الخلوي بالصادات الجهازية مثل Dicloxacillin أو الاريثرومايسين والحرارة الموضعية. في غياب التهاب النسيج الخلوي يكون الرحض واعطاء الصادات الموضعية مثل النيومايسين والبولي مكسين كافياً. يكون المرضى المصابين بالسكري معرضين لخطر حدوث التهاب أذن خارجية غازي (التهاب أذن خبيث) ناجم عن الزوائف الزنجارية. يكون الألم، التهاب الأذن الخارجية الخبيثة هو الشكوى الرئيسية ويغزو الخمج سريعاً عظام الجمجمة ويمكن أن يؤدي إلى شلل الأعصاب القحفية للغزو الدماغي والوفاة. يمكن أن يحدد التصوير الطبقي المحوري أو التصوير بالرنين المغناطيسي لعظام القحف امتداد الإصابة. يجب أن تتضمن المعالجة تضبير النسج المتنخرة بقدر الإمكان ومعالجة لمدة 4-6 أسابيع بالأمينوغليكوزيدات ومشتقات البنسلين أو الكينولون الفعال ضد الزوائف.

التهاب الأذن الوسطى هو خمج في الأذن الوسطى يشاهد بشكل رئيسي لدى الأطفال قبل سن دخول المدرسة لكنه يمكن أن يشاهد أحياناً لدى البالغين. ينشط الخمج الناجم عن العوامل الممرضة الموجودة في السبيل التنفسي العلوي بانسداد النزح عبر نفير أوستاش المتوذم والمحتقن. تعتبر المكورات العقدية الرئوية والمستدميات النزلية والموراكسيلا السيلانية العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً ويمكن أن يؤهب الخمج الفيروس مع التهاب الأذن الوسطى المصلي لحدوث التهاب أذن وسطى حاد. يمكن أن يحدث حمى، ألم في الأذن، نقص سمع ودوار أو طنين، إلا أنه يمكن أن تغيب الأعراض الموضعية عند الأطفال. قد يبدو غشاء الطبل ملتهباً، ولكن ومن أجل التشخيص المؤكد لالتهاب الأذن الوسطى يجب مشاهدة سوائل خلف الغشاء أو أن يظهر نقص في حركية الغشاء في تخطيط المعاوقة أو بعد نفخ الهواء في الأذن الخارجية.

تعتبر المعالجة بالأموكسيسلين - حمض الكلافيولانيك، أو التريميتوبريم - سلفاميتوكسازول أو السيفاكلور فعالة عادة. ولم يثبت أن إضافة مضادات الاحتقان ذات قيمة. إن مضاعفات التهاب الأذن الوسطى غير شائعة لكنها تضم خمج الخلايا الخشائية الهوائية (التهاب الخشاء)، والتهاب السحايا الجرثومي، وخراجات الدماغ، والتقيح تحت الجافية.

## أخماج الأنف والجيوب

يعتبر التهاب الأنف تظاهرة شائعة للعديد من الأخماج الفيروسية التنفسية. ويتميز بسيلان أنفي مخاطي قيحي أو مائي وقد يكون غزيراً. عندما ينجم التهاب الأنف عن خمج بفيروس تنفسي فإن التهاب البلعوم واحتقان الملتحمة والحمى قد تكون موجودة. يمكن أن ينجم التهاب الأنف أيضاً عن استجابات فرط الحساسية للمحسسات المحملة بالهواء. يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب الأنف تحسسي غالباً طية جلدية عرضانية على جسر الأنف على بعد بضعة ميليمترات من رأس الأنف. تفرق سيطرة الحمضات للمفرزات الأنفية بسهولة بين التهاب الأنف الأرجي والتهاب الأنف خمجي المنشأ. (يمكن تحديد الحمضات في المحضرات الرطبة بوجود حبيبات سيتوبلاسمية كبيرة كاسرة للضوء). يمكن أن يسيل بشكل عرضي بعد رض على الرأس أو جراحة عصبية السائل الدماغي الشوكي عبر الأنف. يضع سيلان الـ CSF من الأنف بسهولة عن المفرزات الأنفية بواسطة محتواه القليل من البروتين وتراكيز السكر العالية نسبياً.

التهاب الجيوب هو الخمج في الجيوب جانب الأنفية المملوءة بالهواء ويمكن أن يضاعف الأخماج الفيروسية للسبيل التنفسي العلوي يؤهب التهاب الأنف الأرجي والعيوب البنيوية في الأنف والتي تتداخل مع نزح الجيوب لحدوث التهاب جيوب. ينجم التهاب الجيوب الحاد بشكل رئيسي عن العوامل الممرضة في السبيل التنفسي العلوي مثل العقديات الرئوية والمستدميات النزلية وربما الكلاميديا الرئوية. وتكون الإصابة بالعنقوديات واللاهوائيات أقل حدوثاً. يمكن أن ينجم التهاب الجيوب المشفوي عن العنقوديات المذهبة أو الجراثيم سلبية الغرام. تلعب الجراثيم اللاهوائية دوراً أكثر أهمية في التهاب الجيوب المزمن.

يمكن أن يكون التهاب الجيوب صعب التمييز عن إصابة السبيل التنفسي العلوي الفيروسية والتي تسبق في كثير من الأحيان التهاب الجيوب. يمكن أن يشكو المرضى من سعال مستمر، صداع، زكام، آلم أسنان أو سيلان أنفي قيحي. يمكن أن يتفاقم الصداع بالانحناء نحو الأمام. يجب الشك بالتهاب الجيوب في كل شخص مصاب بخمج تنفسي علوي حموي يستمر لأكثر من 7-10 أيام. يمكن أن يوجد

مضض فوق الجيوب المصابة ويمكن مشاهدة القيح في القرنيات الأنفية يمكن أن يوحي عدم شفوفية الجيوب بالإضاءة بالتشخيص. يعتبر التصوير الطبقي المحوري أكثر حساسية من الصور الشعاعية للجيوب في وضع تشخيص التهاب الجيوب. يمكن معالجة معظم المرضى المصابون بالتهاب جيب بكورس علاجي لمدة 10-14 يوماً بالأمبيسلين. كلافيولانــــات أو الكلاريترومايســــين أو الــــتري ميتوبريــــم - سلفاميتوكسازول، مترافقاً مع مضادات الاحتقان الأنفية. يجب أن يخضع المرضى الذين يبدون حالة انسمامية أو يكونون بطريقة أخرى شديدي المرض أو المصابين بالتهاب جيوب مشفوي، لبزل جيب بهدف النزح وتلوين غرام والزرع. يمكن أن يختلط التهاب الجيوب بالتهاب السحايا الجرثومي أو خراجة الدماغ أو تقيح تحت الجافية.

لذلك يجب تقييم المرضى المصابين بالتهاب جيوب وأعراض عصبية بدقة لتحري هذه المضاعفات بواسطة التصوير الطبقي المحوري إذا كان الشك موجهاً نحو آفة شاغلة للحيز أو بواسطة فحص ال CSF إذا كان الشك موجهاً نحو التهاب سحايا (راجع الفصل 96). يعتبر داء الفطار المخاطي الأنفي خمجاً غازياً ينشأ من الأنف أو الجيوب وينجم عن الفطور من رتبة المخاطيات Mucorales. يمكن أن يؤدي هذا الخمج إلى تخرب عظمي مترق وغزو للدماغ. يشاهد هذا الداء بشكل رئيسي عند المرضى السكريين سيئي الضبط والمصابين بحماض كيتوني وعند متلقي الأعضاء المزروعة والمرضى المصابين بخباثة دموية، تعتبر الآفات السوداء النخرية في الحنك أو المخاطية الأنفية مميزة للإصابة. يصاب معظم المرضى بنقص في الحس عند ظهور الأعراض. وتكون الخثارات الوعائية والشلول العصبية القحفية شائعة . يوضع التشخيص بكشف الخيوط الفطرية غير المحجبة الواسعة شريطية الشكل في الفحوص النسيجية لكشاطة أو خزعة، يضم التشخيص التفريقي الأخماج الناجمة عن الزوائف الزنجارية أو بالفطور مثل أنواع الرشاشيات، وخثار الجيب الكهفي. يعتبر داء الفطر المخاطي المخي الأنفي حالة جراحية إسعافية. تضم معالجة تصحيح الآلية الداخلية إن كان ذلك ممكناً، والتنضير الجراحي الواسع وإعطاء الأمفوتريسين B.

# أخماج الفم والبلعوم

## التهاب الفم Stamatitis

يمكن أن ينجم التهاب الفم عن طيف واسع من الأسباب. قد يشكو المرضى المصابون بالتهاب فم من ألم منتشر أو موضع في الفم وصعوبة بلع، وصعوبة بلغ المفرزات الأنفية يمكن أن تسبب أعواز الفيتامينات المتنوعة (فيتامين B12 وفيتامين C وحمض الفوليك والنياسين، والمعالجات الكيماوية السامة للخلايا التهاب فم.

السلاق Thrush هو خمج المخاطية الفموية بأنواع المبيضات. ويمكن أن يشاهد السلاق لدى الأطفال الرضع والمرضى الذين يتناولون صادات حيوية واسعة الطيف أو ستيروئيدات قشرية (جهازية أو بالاستنشاق) وبين المرضى المصابين بقلة كريات بيض (مثل ابيضاض الدم الحاد) وبين المرضى المصابين بخلل في المناعة الخلوية (مثل متلازمة عوز المناعة المكتسب). يتظاهر السلاق في شكله الخفيف بنتحة بيضاء لا عرضية متجبنة على المخاطية الشدقية والبلعوم وتترك عند حكها سطحاً خشناً. يمكن أن يحدث في الحالات الأشد ألم إضافة إلى حمامى تحيط بالنتحة. يتم التوجه نحو التشخيص بواسطة المظهر المميز للآفات، ويتأكد التشخيص بالفحص المجهري لمحضرات هيدروكسيد البوتاسيوم التي تظهر الخميرة والخيوط الكاذبة المميزة للمبيضات. يجب أن يتراجع السلاق الناجم عن استعمال الصادات والكورتيكوستيروئيدات بعد سحب الداء. وإلا فيمكن معالجة السلاق بالكلوتريمازول. يجب معالجة السلاق المعند أو الخمج بالمبيضات والذي يصيب المري بالفلوكونازول أو الايتراكونازول، وفي حالات نادرة، عند وجود مقاومة لمركبات الآزول فإن المعالجة تتطلب إعطاء الأمفوتريسين.

## القرحات والحويصلات الفموية

**الجدول (97-1)**

### خمج فيروس الحلأ البسيط

رغم أن معظم حالات نكس أخماج الحلأ التاسلي الفموي تحدث على أو بجانب الحافة قرمزية اللون للشفاه، إلا أن الهجمة البدئية تصيب عادة الفم والبلعوم. تسبق الأعراض المعممة مثل الحمى والصداع والدعث غالباً ظهور الآفات الحموية بحوالي 24-84 ساعة. تكون المناطق المصابة متورمة وحمامية. وتظهر حويصلات صغيرة مباشرة وتتمزق لتترك قرحات متفرقة سطحية يمكن أن تلتحم. يمكن أن ينتشر الخمج بواسطة التلقيح الذاتي، ويعتبر التهاب القرنية الحلئي واحداً من الأسباب الرئيسية للعمى في العالم الصناعي. يمكن وضع التشخيص بواسطة كشط قاعدة القرحة. يمكن أن يظهر تلوين رايت آوغيمزا لهذه الكشاطة الاندخالات داخل النووية والخلايا العرطلة متعددة النوى مميزة لخمج الحلأ البسيط، يعتبر زرع الفيروس أكثر حساسية ولكنه أكثر كلفة. يمكن وضع التشخيص أيضاً بواسطة كشط قاعدة القرحة. يمكن أن يظهر تلوين رايت أو غيمزا لهذه الكشاطة الاندخالات داخل النووية والخلايا العرطلة متعددة النوى المميزة لخمج الحلأ البسيط. يعتبر زرع الفيروس أكثر حساسية ولكنه أكثر كلفة. يمكن وضع التشخيص أيضاً بالمقايسة المناعية للمستضد الفيروسي في

| الجدول 97-1. القرحات والحويصلات الفموية |
|---|
| خمج الحلأ البسيط البدئي |
| التهاب الفم القلاعي |
| التهاب الفم لفنسان |
| الإفرنجي |
| فيروس كوكساكي A (خناق حلئي) |
| الفطور (داء النوسجات) |
| متلازمة بهجت |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| متلازمة رايتر |
| داء كرون |
| الحمامى متعددة الأشكال |
| الفقاع |
| الفقاعاني |

الكشاطة. تنقص معالجة الخمج البدئي بالأسيكلوفير أو Valcyclovir من مدة الأعراض لكنها لا تملك أي تأثير على تكرار النكس.

### التهاب الفم القلاعي

تعتبر القلاعات Aphthae قرحات متفرقة مسطحة مؤلمة على قاعدة حمامية. قد تكون مفردة أو متعددة. وتظهر عادة على المخاطية الشدقية أو الشفوية. يمكن أن تكون هجمات التهاب الفم القلاعي متكررة، ومرهقة للغاية. وقد تستمر الأعراض من عدة أيام وحتى أسبوعين. وسبب هذه القلاعات مجهول والمعالجة عرضية بغسول الفم بالمصل الملحي أو المخدرات الموضعية. يمكن أن تحدث القرحات القلاعية العرطلة في الأفراد المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب وقد تستجيب للستيروئيدات القشرية الجهازية أو الموضعية أو للتاليدوميد.

### التهاب الفم لفنسان

وهو خمج قرحي للمخاطية اللثوية ناجم عن الجراثيم المغزلية اللاهوائية fusobacteria واللولبيات. يكون تنفس المريض كريه الرائحة غالباً وتتغطى القرحات بنتحة رمادية قيحية ذات مظهر وسخ. يظهر تلوين غرام للنتحة الجراثيم المغزلية سلبية الغرام المميزة واللولبيات. تكون المعالجة بالبنسلين شافية. إذا لم يعالج الخمج فإنه قد يمتد إلى الفراغ حول اللوزي (خراج اللوزة) ويمكن أن تصيب حتى البنى الوعائية في الرقبة الجانبية (راجع ما يلي).

### الإفرنجي

يمكن أن يسبب الإفرنجي قرحة بدئية غير مؤلمة في الفم أو بقعة مخاطية مؤلمة وهي تظاهرة للإفرنجي الثانوي. يجب التفكير بالتشخيص عند المرضى الفعالين جنسياً و المصابين بتقرح فموي كبير (<1 سم) ويجب التأكد من التشخيص مصلياً، لأن الفحص بالساحة المظلمة يمكن أن يضطرب بسبب وجود الملتويات الفموية غير المسببة للإفرنجي.

### الخناق الحلئي Herpangina

يعتبر الخناق الحلئي من أمراض الطفولة وهو يسبب تقرحات دقيقة متفرقة في الحنك الرخو، وينجم عن الخمج بفيروس كوكساكي A.

### المرض الفطري

أحياناً يمكن أن تكون القرحة أو العقيدة الفموية تظاهرة لخمج منتشر ناجم عن داء النوسجات. تكون هذه القرحات عادة عرضية بشكل خفيف جداً ويمكن أن تحتجب بين الأعراض المكونة للإصابة الفطرية المنتشرة.

### الأمراض الجهازية المسببة

### للآفات القرحية أو الحويصلية في الفم

يمكن أن تكون التقرحات الفموية القلاعية جزءاً من متلازمة بهجت. لقد ترافقت التقرحات الفموية مع أدواء النسيج الضام مثل الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة رايتر ومع داء كرون. على الرغم من أنه يمكن مشاهدة الفقاعات والتقرحات الفموية المنعزلة في المرضى المصابين بالحمامى متعددة الأشكال والفقاع الشائع والفقاع الفقاعاني، إلا أن جميع هؤلاء المرضى تقريباً يكون لديهم طفح مرافق. تعتبر الآفات "قزحية الشكل" مشخصة للحمامى متعددة الأشكال. وإلا فإن الخزعة هي التي تضع التشخيص. يمكن أن تكون الستيروئيدات القشرية منقذة للحياة في المرضى المصابين بالفقاع. وتستخدم الستيروئيدات القشرية أيضاً في معالجة الحمامى متعددة الأشكال من الشكل الكبير (متلازمة ستيفن جونسون) على الرغم من عدم إثبات فعاليتها في هذه الحالة.

## مقاربة المريض المصاب بقرحة في الحلق

عند تقييم مريض مصاب بقرحة في الحلق من المهم أولاً التفريق بين المتلازمات الحميدة والشائعة نسبياً لقرحة الحلق (التهاب البلعوم الفيروسي أو بالعقديات) وبين الأسباب الأقل شيوعاً لكن الأكثر خطورة لقرحة الحلق. يعطي المرضى المصابون بالتهاب بلعوم فيروسي أو بالعقديات قصة تعرض لأفراد مصابين بأخماج السبيل التنفسي العلوي. توحي أعراض السعال والتهاب الأنف وبحة الصوت (مؤشر على إصابة الحنجرة) بوجود خمج سبيل تنفسي علوي فيروسي رغم أهمية تذكر أن البحة يمكن أن تشاهد أيضاً في الأخماج الأكثر خطورة مثل التهاب الفلكة epiglottitis.

### فحص الحلق

يجب التأكد من نقطتين تتعلقان بالفحص، الأولى هي أن الفحص الشامل للجوف الفموي مهم. إذ أن الفحص الشامل لا يعطي فقط أدلة على سبب الشكوى وإنما يتيح أيضاً تشخيصاً باكراً لخباثة لا عرضية في وقت يمكن فيه الشفاء. النقطة الثانية هي أن اللوزات والحافة المخاطية للحلق الأمامي الطبيعية تكون عادة بلون أحمر غامق أكثر من بقية البلعوم في الأفراد الأصحاء. وهذا يجب ألا يسبب إشكالاً مع الالتهاب. يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب بلعوم خلفي أحمر ملتهب غالباً. تكون اللوزات متضخمة غالباً كما يمكن أن تتغطى بنتحة بيضاء منتشرة أو منقطة. تكون العقد اللمفية الأمامية في العنق متضخمة غالباً.

إذا وجدت أي من العلامات الخطرة السبعة الموضوعة في الجدول 97-2 فيجب على الطبيب أن يشك بإصابة أخرى غير التهاب البلعوم بالفيروسات أو بالعقديات. كما أن الأعراض التي تستمر لأكثر من

الجدول 97-2: علامات الخطورة السبعة في المرضى المصابين بقرحة حلق

1. بقاء الأعراض لفترة أطول من أسبوع واحد دون تحسن
2. صعوبة تنفس وخاصة الصرير
3. صعوبة الحفاظ على المفرزات في الفم
4. صعوبة البلع
5. ألم شديد مع غياب الحمامى
6. كتلة محسوسة
7. دم ولو بكميات ضئيلة في البلعوم أو الأذن

أسبوع نادراً ما تكون ناجمة عن العقديات أو الفيروسات ويجب أن يوجه الانتباه نحو إصابات أخرى (راجع فقرة التهاب البلعوم المستمر أو غير المستجيب للبنسلين). يجب أن توجه أعراض: صعوبة التنفس أو الصرير بالخاصة أو صعوبة إبقاء المفرزات الفموية في الفم أو صعوبة البلع إلى احتمال حدوث التهاب لسان المزمار أو خمج في فراغ النسج الرخوة. يمكن مشاهدة الألم الشديد في غياب الحمامى في البلعوم مع بعض الأسباب خارج التنفسية لقرحة الحلق بالإضافة إلى بعض حالات التهاب لسان المزمار أو الخراجات خلف البلعوم، وتوحي الكتلة المجسوسة في البلعوم أو العنق بخمج فراغ النسيج الرخو، وقد يكون وجود الدم في الأذن أو البلعوم مؤشراً باكراً لانفتاح خراج في الفراغ البلعومي الجانبي على الشريان السباتي.

يمكن أن تفرق القصة الجيدة والفحص الدقيق بين الأسباب الشائعة والحميدة لقرحة الحلق وبين الأسباب غير الشائعة والأكثر خطورة.

## التهاب البلعوم

يظهر الجدول 97-3 العوامل التي تترافق مع التهاب بلعوم. ينتج أكثر من نصف الحالات عن الفيروسات التنفسية أو العقديات المجموعة A. ويكون معظم الباقي بدون آلية مرضية محددة وتحدث معظم الحالات في أشهر الشتاء. عندما يوضع تشخيص التهاب البلعوم سريرياً يكون من المهم جداً التفريق بين أخماج العقديات الزمرة A والتي يجب معالجتها بالبنسلين وبين الأخماج الفيروسية التي يجب معالجتها عرضياً (مثل الساليسيلات الغرغرة بالملح). ولأن المعايير السريرية لا تتنبأ بشكل موثوق بالتهاب البلعوم بالعقديات، ولكن وجود الحمة، لنتحات لوزية، بدون سعال، واعتلال عقد لمفية طرية، يزيد من احتمال الخمج بالعقديات. في المرضى الذين لديهم على الأقل اثنين من هذه الموجودات، فإن اختبار مستضد العقديات السريع الإيجابي سوف يؤكد

| الجدول 97-3. أسباب التهاب البلعوم |
|---|
| فيروسية |
| فيروس عوز المناعة البشري |
| الفيروسات التنفسية |
| الفيروس الغدي |
| الحلأ البسيط |
| فيروس إبشتاين بار |
| فيروس كوكساكي A (الخناق الحلقي) |
| المفطورات الرئوية |
| الجرثومية |
| العقديات الزمرة A* |
| العقديات الزمرة C |
| اللولبيات المغزلية لفنسان |
| الوتديات الخناقة |
| الجراثيم (الأركانية) الحالة للدم Arcanobacterium |
| النايسيريا البنية |
| فطرية |
| المبيضات (السلاق) |

* الأسباب الأكثر شيوعاً لالتهاب بلعوم

التشخيص. بعض الحالات قد تكون مضللة بهذا الفحص، وبالنسبة للمرضى الذين لديهم ثلاثة أو أربعة من هذه الموجودات. فإن الطبيب يفضل المعالجة تجريبياً بالبنسلين لمدة 10 أيام.

**التهاب البلعوم والأخماج الفيروسية التنفسية.** يحدث في كثير من المرضى المصابين بنزلات برد ناجمة عن الفيروس الأنفي أو الفيروس التاجي (oronavirus)، أو الفيروس الغدي أو فيروس الأنفلونزا التهاب بلعوم مرافق. وتوحي الأعراض الأخرى مثل سيلان الأنف واحتقان الملتحمة والسعال بالإصابة بفيروس برد. بينما يوحي الألم العضلي والحمى بفيروس الأنفلونزا. تتراجع الأعراض عادة خلال عدة أيام بدون معالجة.

يكون داء وحيدات النوى الخمجي الناجم عن فيروس إبشتاين بار مترافقاً غالباً مع التهاب بلعوم. يشكو المرضى غالباً من دعث وحمى، وبالفحص السريري قد يكون البلعوم ملتهباً واللوزات متضخمة ومغطاة بنتحة بيضاء تكون ضخامة العقد اللمفية الرقبية واضحة غالباً، والضخامة المعممة للعقد اللمفية وضخامة الطحال تكون شائعة. يظهر فحص لطاخة الدم المحيطية لمفاويات لانموذجية ويعد وجود الأضداد المتغاير (مثل اختبار اللطخة الوحيدة) أو ارتفاع أضداد المستضد المحفظي لفيروس إبشتاين بار مؤكداً للتشخيص. يجب أن ينصح المرضى المصابون بخمج حاد بفيروس إبشتاين بار بتجنب رياضات التماس لأن التمزق الرضي للطحال المتضخم يمكن أن يكون قاتلاً.

يتظاهر مرض الانقلاب المصلي لفيروس عوز المناعة البشري البدئي غالباً بحمى والتهاب بلعوم وضخامة عقد لمفية وأحياناً يترافق مع طفح بقعي حطاطي معمم، إن وجود مؤشر كبير أمر أساسي بسبب نسيان هذا التشخيص في الممارسة السريرية. يوضع التشخيص بظهور RNA التابع لفيروس HIV في المصورة (راجع الفصل 107).

**التهاب البلعوم بالعقديات.** يمكن أن يسبب التهاب البلعوم بالعقديات أعراضاً خفيفة أو شديدة. يكون البلعوم ملتهباً عموماً ويكون التهاب اللوزات النتحي شائعاً ولكن ليس شاملاً. يمكن أن توجد الحمى وقد تكون العقد اللمفية الرقبية متضمنة ومؤلمة. يكون التفريق السريري بين التهاب البلعوم بالعقديات والتهاب البلعوم بغير العقديات غير دقيق ولهذا فإنه يجب إجراء فحص لمسحة البلعوم الخلفي لجميع المرضى بحثاً عن وجود خمج بالعقديات. يعتبر نمو العقديات الحالة للدم B الزمرة A أو كشف مستضد العقديات الزمرة A استطباباً للمعالجة بالبنسلين (أو بالإريترومايسين إذا كان المريض متحسساً للبنسلين). يمكن أن تقلل الصادات من فترة الأعراض الناجمة عن هذا الخمج ولكنها تعطي بشكل رئيسي لتقليل حدوث الحمى الرثوية التي يمكن أن تتلو التهاب البلعوم بالعقديات غير المعالج.

**التهاب البلعوم الناجم عن الجراثيم الأخرى.** يعد الخناق الناجم عن الوتديات الخناقية مرضاً نادراً في الولايات المتحدة الأمريكية حيث يحدث خمس حالات أو أقل سنوياً منذ 1980. عندما ينزع الغشاء الكاذب الرمادي فإنه ينزف وفي حالات نادرة يمكن أن يؤدي للوفاة بسبب انسداد الطرق التنفسية. تتعلق معظم حالات الوفاة والمراضة في الخناق بتكوين ذيفان ذو تأثيرات عصبية وقلبية. تتألف المعالجة

تتألف المعالجة من إعطاء مضاد الذيفان بالإضافة إلى الاريترومايسين. يمكن أن ينجم التهاب البلعوم، المحدد لذاته والمترافق غالباً مع طفح قرمزي الشكل منتشر عن الجراثيم الأركانية Arcanobacterium (سابقاً الوتديات) الحالة للدم. يمكن معالجة هذا الخمج بالبنسلين أو الاريترومايسين.

## التهاب الفلكة (لسان المزمار)

يحدث التهاب الفلكة والذي يعتبر مرضاً عدوانياً من أمراض الطفولة عادة، عند البالغين أيضاً. يعتبر الكشف المبكر للإصابة حاسماً لأن التأثير في التشخيص أو المعالجة يؤدي عادة إلى الوفاة، التي قد تحدث بشكل مفاجئ خلال ساعات من بدء الأعراض. يجب التفكير بهذا التشخيص عند أي مريض مصاب بقرحة في الحلق (sore throat) إضافة إلى أي واحد من الأعراض أو العلامات الأساسية التالية: (1) صعوبة بلع، (2) مفرزات فموية غزيرة، (3) ألم شديد في غياب الحمامى البلعومية (يمكن أن يكون البلعوم عند المريض المصاب بالتهاب الفلكة طبيعياً أو ملتهباً)، (4) صعوبة في التنفس وخاصة الصرير.

يبدي المرضى المصابين بالتهاب لسان المزمار غالباً وضعية مميزة، إذ أنهم ينحنون إلى الأمام لمنع لسان المزمار المتورم من سد الطريق الهوائي بشكل كامل ويقاومون أي محاولة لأخذ وضعية الاضطجاع. يمكن إثبات التشخيص بواسطة الصور الشعاعية الجانبية للعنق أو بواسطة تنظير الحنجرة اللامباشر مع إظهار الفلكة المتورمة الحمامية. يجب إجراء هذا الفحص والمريض في وضعية الجلوس لتقليل خطر حدوث التشنج الحنجري وأكثر من ذلك يجب أن يكون الطبيب مستعداً لإجراء فغر رغامي إسعافي إذا حصل التشنج. يكون للمعالجة هدفين رئيسيين هما: وقاية السبيل التنفسي وتأمين التغطية المناسبة بالصادات. يستطب التنبيب داخل الرغامى أو فغر الرغامى الوقائيان إذا تزايد الضيق التنفسي أثناء المراقبة. تعتبر أدوية الجيل الثاني أو الثالث من السيفالوسبورينات أو الأمبيسلين - سولباكتام خيارات جيدة للمعالجة لأن العامل الممرض الأكثر احتمالاً هو المستدميات النزلية التي يمكن أن تنتج Bالاكتاماز. يمكن للستيروئيدات القشرية أن تخفف الوذمة الالتهابية إلا أن دورها في هذا المرض ما يزال غير مثبت بعد. يجب على المرضى الذين يعانون من صعوبة في التنفس إجراء تنبيب رغامي أو فغر رغامى بهدف وقاية الطرق التنفسية لديهم. يمكن مراقبة المرضى الذين لا يحملون شكاوى تنفسية باستمرار في شروط عناية مركزة وأن يخضعوا للتنبيب عند حدوث أول علامة لصعوبة في التنفس. يكون الأطفال الصغار المماسين مباشرة لمرضى مصابين بمرض غاز ناجم عن المستدميات النزلية على خطورة خاصة لحدوث خمج خطر. يجب أن يتلقى الأطفال الأصغر من 4 سنوات والذين يكونون على تماس وثيق مع المريض المشار إليه وكل أفراد العائلة في المنزل الذين يعيشون مع أطفال أصغر من 4 سنوات، معالجة وقائية بالريفامبين (20 مغ/كغ فموياً وحتى 600 مغ مرتين يومياً لأربع جرعات).

## أخماج فراغ النسيج الرخو

**خراج اللوزة Quinsy**. وهو خراج أو فلغمون (التهاب النسيج الضام) أحادي الجانب حول اللوزة وهو اختلاط غير اعتيادي لالتهاب اللوزة.

الجدول 97-4. استطبابات النزح الجراحي: أخماج فراغ النسيج الرخو حول البلعوم

| الخمج | استطبابات الجراحة |
|---|---|
| خراج اللوزة | خراج أو تعرض الجهاز التنفسي للخطر |
| خراج الفراغ الجانبي للبلعوم | الخراج |
| التهاب الوريد الوداجي الإنتاني الخثري | حمى بعد 5-6 أيام من المعالجة الدوائية |
| الخراج خلف البلعوم | الخراج أو التعرض التنفسي للخطر |
| خناق لودويغ | الخراج أو التعرض التنفسي للخطر |

يشكو المريض من ألم وغالباً صعوبة في البلع واضطراب في بقاء المفرزات داخل الفم. يمكن أن يكون الضزز (الكزز) Trismus (وهو عدم القدرة على فتح الفم بسبب التشنج العضلي) موجوداً. يظهر الفحص تورماً في النسيج حول اللوزة وانزياحاً جانبياً للهاة. يمكن الشعور بكتلة عند الفحص بالأصابع. يمكن أن تكون المعالجة بالبنسلين كافية في مرحلة الفلغمون، أما الخراج الذي يمكن تحديده بواسطة الطبقي المحوري فإنه يتطلب تفجيراً جراحياً (الجدول 97-4). إذا لم يعالج الخراج اللوزي فإنه يمكن أن يؤدي إلى وذمة مزمارية وتعريض للجهاز التنفسي للخطر أو خراج في الفراغ البلعومي الجانبي.

**التهاب الوريد الوداجي الخثري الإنتاني**. وهو اختلاط غير شائع لالتهاب البلعوم الجرثومي أو خراج اللوزة (متلازمة الإنتان ما بعد الخناق). يلاحظ المريض بعد عدة أيام من قرحة الحلق (ويكون المريض عادة مراهقاً أو شاباً صغيراً) ألماً متزايداً ومضضاً في العنق. يكون هناك غالباً تورم في زاوية الفك يكون لدى المريض حمى مرتفعة وتجرثم الدم، عادة بأنواع الجراثيم المغزلية fusobacterium، وغالباً صمة رئوية إنتانية. تكون المعالجة بالبنسلين الوريدي 10 مليون وحدة/يوم، إضافة إلى الميترونيدازول 500 مغ كل 6 ساعات. قد يحتاج المرضى المصابين بحرارة مستمرة استئصالاً للوريد الوداجي.

**خراج الفراغ البلعومي الجانبي**. يترافق هذا الخمج النادر مع مراضة خطيرة بسبب قربه من البنى الوعائية. قد يؤدي لامتداد إلى الوريد الوداجي إلى التهاب وريد خثري مع صمة رئوية وتجرثم دم (متلازمة الإنتان ما بعد الخناق) والذي نوقش قبل قليل. وقد يكون تسحج الشريان السباتي اختلاطاً لهذا الخمج أيضاً وينتج عنه استنزاف دموي يمكن أن يسبق هذا وجود كميات قليلة من الدم في الأذن أو البلعوم. يترافق هذا الخمج عادة مع مضض وكتلة في زاوية الفك. تكون المداخلة الجراحية السريعة منقذة للحياة.

**خراج الفراغ البلعومي الخلفي**. يعتبر هذا الاختلاط الناجم عن التهاب اللوزات نادراً عند البالغين لأن العقد اللمفية التي تعطي منشأ لهذا الخمج تكون قد ضمرت غالباً في مرحلة المراهقة. تكون معظم الحالات لدى البالغين ناجمة عن الرض (مثل التنظير)، أو الامتداد الرقبي لذات العظم والنقي. يشكو المريض غالباً من عسرة بلع وقد يشكو من زلة تنفسية وخاصة عند الجلوس. يشك بالتشخيص في حال

وجود كتلة بلعومية خلفية ويتأكد ذلك بالصور الشعاعية الجانبية للعنق.

**خناق لودويغ.** هو التهب نسيج خلوي/فلغمون يصيب قاع الفم ويكون عادة ثانوياً لخمج سني المنشأ. يكون اللسان مدفوعاً للأعلى ويوجد غالباً قساوة صلبة في الفراغ تحت الفكي السفلي والعنق. يمكن أن تحدث أيضاً وذمة حنجرة وتعرض تنفسي للخطر وتحتاج إلى وقاية الطريق الهوائي. يعتبر البنسلين الخيار الأول في المعالجة، وتكون حماية الطرق التنفسية حاسمة في هذه الحالة ويجب تأمين التنبيب داخل الرغامى إذا وجد أي دليل على التعرض التنفسي.

### الأسباب خارج التنفسية لألم الحلق

يجب التفكير بوجود عدد من الأسباب خارج التنفسية لقرحة الحلق. يمكن أن يكون المريض المسن الذي يشكو من ألم في الحلق عند صعود الدرج أو عند القلق مصاباً بخناق صدر مع انتشار غير نموذجي. كما أن المريض المصاب بارتفاع ضغط والذي يبدأ ببدء مفاجئ لألم ممزق في الحلق قد يكون مصاباً بأم دم أبهرية مسلخة. يكون البلع عند هؤلاء المرضى غير متأثر. يمكن أن يتظاهر المرضى المصابين بالتهاب درق تحت الحاد لدوكيرفان بحمى وألم في العنق ينتشر إلى الأذنين. تكون الغدة الدرقية لدى المصابين بالتهاب درق ممضة عادة وسرعة التثفل تكون مرتفعة. يمكن أن يشكو المرضى المصابين بعوز مناعي من تألم في الفم والحلق (الجدول 97-1) يمكن أن يظهر الفحص السريري لساناً أحمر (لحمياً) مع حليمات مسطحة معطية مظهراً أملساً.

### التهاب البلعوم المستمر

### أو غير المستجيب للبنسلين

تكون معظم حالات التهاب البلعوم الفيروسي أو بالعقديات محددة لذاتها، وتزول الأعراض عادة خلال 3-4 أيام. بالإضافة إلى الخمج بفيروس HIV الحاد، وداء وحيدات النوى الخمجي، وخراجات النسج الرخوة كما ذكر سابقاً، فإن ألم الحلق المستمر يستوجب الاحتمالات التالية.

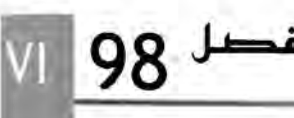
**خراج أوفلغمون النسيج الرخو.** في حالات نادرة يمتد التهاب اللوزات نحو النسيج الرخو للبلعوم مسببة خمجاً كامناً مهدداً للحياة (راجع المناقشة السابقة).

**السيلان البني البلعومي.** بالرغم من أن معظم حالات السيلان البني البلعومي تكون لا عرضية، إلا أن التهاب البلعوم الخفيف قد يشاهد أحياناً، لا يستجيب هذا الخمج لجرعات البنسلين المعطاة في التهاب البلعوم وعلاوة على ذلك تكون النايسريا البنية مقاومة نسبياً للفينوكسي ميتيل بنسلين (البنسلين V). لا يمكن التعرف على المكورات البنية في وسط الزرع الروتيني ويتطلب العزل عادة زرع مسحة طازجة من الحلق على وسط انتقائي مثل ثايرمارتن Thayer-Martin (راجع الفصل 106).

**ابيضاض الدم اللمفي الحاد.** يمكن أن يكون التهاب اللوزات النتحي المستمر تظاهرة لابيضاض الدم اللمفي الحاد (ALL). ويشك بالتشخيص بفحص لطاخة الدم المحيطية إلا أن ذلك يتطلب بعض الخبرة لتمييز الأرومات في ALL و اللمفاويات اللانموذجية في داء وحيدات النوى الخمجي.

**حالة قلة الكريات البيض الأخرى.** يمكن أن يكون التهاب الفم أو التهاب البلعوم الشكوى الرئيسية لمريض مصاب بفقر دم لا مصنع أو داء انعدام المحببات. ويجب أخذ قصة دوائية كاملة في المقابلة الأولية للمريض لأن بعض هذه الحالات يمكن أن تكون محدثة بالدواء (مثل البروبيل تيوراسيل والفينوتئين)، ويمكن أن يكون الإيقاف السريع لهذه المعالجة منقذاً للحياة.

على الرغم من أن ألم الحلق يمكن أن يكون شكوى شائعة في المرضى المصابين بأمراض حميدة نسبياً إلا أنها يمكن أن تكون أحياناً الشكوى الرئيسية لمريض مصاب بمرض خطير أو مهدد للحياة. وإن أي علامة أو عرض رئيسي من تلك الموجودة في الجدول 97-2 يجب أن تنبه الطبيب نحو إمكانية الإصابة خارج التنفسية.



الفصل 98

# أخماج السبيل التنفسي السفلي

تعد ذات الرئة مسؤولة عن 10٪ تقريباً من أسباب القبول في مراكز الخدمات الصحية للبالغين في أمريكا الشمالية وهي واحد من الأسباب المؤدية الرئيسية للوفاة خلال السنوات المنتجة من الحياة. يكون هذا المرض المميت عكوساً بسهولة. ولذلك فإن على كل طبيب أن يكون ماهراً في التشخيص والتدبير السريعين لذات الرئة. يمكن لجميع ما يلي: الفيروسات، المتدثرة، الركتسيا، المفطورات، الجراثيم، الأوالي، والطفيليات، أن تؤدي إلى أخماج هامة في السبيل التنفسي السفلي. يمكن أن تعطي القصة الدقيقة والفحص السريري الجيد أدلة على السبب المحتمل للخمج. تتراكب الصورة السريرية لذوات الرئة الناجمة عن عوامل ممرضة مختلفة بشكل كبير. ويؤمن الفحص المجهري للمفرزات التنفسية خطوة سريعة ومهمة في التشخيص التفريقي لذات الرئة.

## الآلية الإمراضية

يمكن للأحياء الدقيقة أن تدخل الرئة وتؤدي إلى خمج بواسطة الانتشار الدموي أو بالانتشار من بؤرة معدية للخمج أو باستنشاق جزيئات منحلة بالهواء أو برشف المفرزات الفموية وهي الأكثر شيوعاً. تحدد الجراثيم المستعمرة للبلعوم الفموي في الحالة الأخيرة الفلورا الموجودة في المفرزات المرتشفة وربما طبيعة ذات الرئة الناتجة. يمكن لبعض المتعضيات مثل المكورات العقدية الرئوية أن تستعمر البلعوم الفموي بشكل عابر عند الأشخاص الأصحاء. تؤدي حالة الاستعمار هذه إلى تطور الأضداد الوقائية لتلك السلالة. تكون الجراثيم الأخرى مثل العصيات سلبية الغرام أكثر انتشاراً في السبيل التنفسي العلوي للمرضى المضعفين أو المقيمين في المشفى. يمكن أن يؤدي استنشاق الفلورا الفموية البلعومية الطبيعية إلى ذات رئة منخرة ناجمة عن خليط من الجراثيم اللاهوائية.

يعد حجم التلقيح (عدد الجراثيم المستنشقة) عاملاً مهماً في تطور ذات الرئة. أظهرت الدراسات باستخدام النظائر المشعة أن 45٪ من الرجال الأصحاء يستنشقون بعض المحتويات الفموية البلعومية أثناء النوم. وفي معظم الحالات تكون الجراثيم المستنشقة عديمة الفوعة نسبياً وتكون الدفاعات الداعمة مثل السعال والتنظيف المخاطي الهدبي كافية لمنع تطور ذات الرئة. يكون الأشخاص المصابين بأمراض بنيوية في البلعوم الفموي أو المرضى المصابين بخلل في منعكسات السعال بسبب الأدوية أو الكحول أو الأمراض العصبية العضلية في خطر هام لتطور ذات رئة نتيجة للاستنشاق. تتغطى الخلايا المهدبة المتخصصة في المخاطية العصبية بطبقة من المخاط تحتجز الجزيئات الغريبة وتندفع بضربات متواقتة للأهداب إلى نقطة يمكن فيها للسعال أن يلفظ هذه الجزيئات. يؤهب الخلل في النقل الهدبي المخاطي الذي يشاهد لدى الأفراد المصابين بمرض رئوي ساد مزمن إلى أخماج جرثومية. يعد تجريد الظهارة التنفسية بالخمج بفيروس الأنفلونزا واحداً من الآليات التي تؤهب من خلالها الأنفلونزا لذات الرئة الجرثومية. تعمل البالعات الكبيرة السنخية والطاهيات الخلطية التي تضم الأضداد والمتممة ضمن الأسناخ والطرق الهوائية الصغيرة، كدفاعات الثوي ضد الخمج.

يتم اكتساب الخمج بالمتفطرات السلية عادة من خلال استنشاق نوى القطيرات الملوثة المنحلة بالهواء. يتأسس الخمج الأولي في البارانشيم الرئوي وفي العقد اللمفية النازحة والذي يؤدي إلى خمج أولي مترق، لكن في معظم الحالات يزول هذا الخمج بعد إحداث إصابة تنفسية خفيفة. تبقى المتعضية حية ومحتجزة ضمن البالعات الكبيرة للثوي ويتم احتواؤها من قبل الدفاعات المتواسطة بالخلايا للثوي. قد لا تحدث إعادة تفعيل للخمج مطلقاً أو قد تحدث بدون أي عوامل مؤهبة واضحة، أو قد يتفعل في أوقات تكون فيها دفاعات الثوي المتواسطة بالخلايا مضعفة. تضم الأمثلة على حالات الضعف هذه المجاعة، الأخماج الفيروسية المرافقة، إعطاء الكورتيكوستيروئيدات أو الأدوية السامة للخلايا، والأمراض المترافقة مع الكبت المناعي مثل داء هودجكن والخمج بفيروس عوز المناعة البشري HIV.

## الوبائيات

إن العوامل الممرضة الشائعة المسببة لذات الرئة المشفوية والمكتسبة في المجتمع موجودة في الجدول 98-1. وكقاعدة عامة تعتبر المكورات الرئوية عاملاً ممرضاً هاماً لكل الفئات العمرية، ويصبح الأنفلونزا والسل أكثر تواتراً مع تقدم العمر. ورغم أن المتفطرات تسبب أحياناً ذات رئة لدى المسنين، لكنها عامل ممرض في الشبان بشكل أساسي. تظهر بعض الاضطرابات الجهازية مترافقة مع ذوات الرئة الناجمة عن متعضيات معينة مسببة (الجدول 98-3). وقد تمت مناقشة ذوات الرئة المرافقة لتثبيط نقي العظم والاضطرابات الخبيثة في الفصل 108.

لجدول 98-1. العوامل المرضة المهمة المسببة لذات الرئة

| الجمهرة* | العوامل الممرضة |
|---|---|
| البالغين، الشباب الأصحاء | العقديات الرئوية، المفطورات الرئوية، الكلاميدا الرئوية، الفيروسات التنفسية |
| المسنين | العقديات الرئوية، فيروس الأنفلونزا، المتفطرات السلية |
| المضعفين | العقديات الرئوية، فيروس الأنفلونزا، الفلورا الفموية، المتفطرات السلية، العصيات سلبية الغرام |
| المشفويين | الفلورا الفموية، العنقوديات المذهبة، العصيات سلبية الغرام، الفيلقيات |

* راجع الفصل 107 والفصل 108.

الجدول 98-2. الاضطرابات المعنية المرافقة لذات الرئة

| الاضطراب | ذات الرئة |
|---|---|
| النوبات الصرعية | الاستنشاق (لاهوائيات مختلطة) |
| الكحولية | الاستنشاق، العقديات الرئوية، العصيات سلبية الغرام |
| السكري | العصيات سلبية الغرام، المتفطرات السلية العقديات الرئوية، المفطورات الرئوية |
| داء الخلية المنجلية | العقديات الرئوية، المفطورات الرئوية |
| الأمراض الرئوية المزمنة | العقديات الرئوية، المستدميات النزلية، الموراكسيلا السيلانية، العصيات سلبية الغرام، الفيلقيات الأليفة للهواء |
| قصور كلوي مزمن | العقديات الرئوية، المتفطرات السلية، الفيليقيات الأليفة للهواء |

## التشخيص التفريقي

تعتبر مدة الأعراض نقطة مهمة في القصة الإمراضية للتشخيص التفريقي لذات الرئة. تكون ذات الرئة الناجمة عن المكورات الرئوية، أو المفطورات، أو الفيروسات حادة عادة. تقاس الأعراض بالساعات وحتى أيام قليلة، رغم وجود بوادر فيروسية أحياناً أطول قبل حدوث الخمج الإضافي الجرثومي. وبالعكس فإن أعراض ذات الرئة التي تستمر لمدة 10 أيام أو أكثر نادراً ما تكون ناجمة عن عوامل ممرضة جرثومية شائعة، ويجب أن تثير الشك بذات الرئة المتفطرية أو الفطرية أو باللاهوائيات (يمكن للاهوائيات أن تسبب أخماجاً هامة أو مرتفعة) أو بوجود خلل تشريحي مثل كتلة داخل قصبية.

تزود قصة التعرض المهني والسفر بأدلة على الآلية الإمراضية لبعض ذوات الرئة الأقل شيوعاً (راجع الجدول 98-2). على الرغم من أن ذوات الرئة هذه غير شائعة، إلا أنه يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في الشروط المناسبة لأنها إذا عولجت بشكل غير ملائم فقد يكون بعضها قاتلاً.

الجدول 98-3. التعرضات المرافقة لذات الرئة

| المصدر/الموقع | ذات الرئة |
|---|---|
| المواشي، الماعز، الأغنام | حمى Q، داء البروسيلا |
| الأرانب | التولاريميا |
| الطيور | داء الببغاء، داء النوسجات* |
| القوارض | فيروس هانتا |
| قراد الكلاب | داء الاهرليشيا |
| الولايات المتحدة الجنوبية الغربية | داء الفطار الكرواني. |
| وادي نهري المسيسبي وأوهايو | داء النوسجات، داء الفطار البرعمي |
| البلاد النامية | التدرن |

* التعرض لمخلفات الطيور والوطاويط

توحي قصة التهاب الأنف أو التهاب البلعوم بذات الرئة بالمتدثرة أو المفطورات أو الفيروسات. وفي بعض الحالات ترافقت ذات الرئة بالفيليقيات مع حدوث إسهال. يميز السعال المستمر الجاف غير المستمر بعض أخماج المفطورات، وتكون أعراض الكريب الدعث والألم العضلي) شائعة في الأنفلونزا وقد تشاهد أيضاً في ذات الرئة بالمفطورات. وتكون العرواءات الحقيقية موحية جداً بذات الرئة الجرثومية (غالباً بالمكورات الرئوية). في حين تشاهد الانصبابات الجنبية القليلة في ذوات الرئة اللانموذجية إلا أن الألم الجنبي الشديد عند مريض مصاب بذات الرئة يوحي بشدة بالخمج الجرثومي. تشاهد التعرقات الليلة مع غياب العرواءات في ذوات الرئة المزمنة وتوحي بالتدرن أو إصابة فطرية، يكون لدى معظم المرضى المصابين بذات الرئة سعال وحمى وتسرع تنفس وتسرع نبض، يمكن أن تشاهد الحمى بدون ارتفاع مرافق في معدل النبض في داء الفيليقيات وأخماج المفطورات وذوات الرئة اللاجرثومية الأخرى.

يكون لدى المرضى المصابين بالسل الرئوي غالباً حمى عالية وهي غير مرضية نسبياً بالمقارنة مع المرضى المصابين بذات رئة جرثومية حادة. يمكن أن يكون التنفس سطحياً في حال وجود ذات جنب، يشير تسرع التنفس الزائد والزرقة واستعمال العضلات المساعدة في التنفس إلى إصابة خطيرة. تشير رائحة النفس الكريهة إلى الخمج باللاهوائيات. إذا حدث لدى المريض المصاب بذات رئة تخليط عقلي فإن ذلك يجب أن يثير الشك مباشرة بإصابة سحائية والتي أكثر ما تحدث بشكل أكبر في المصابين بذات الرئة بالمكورات الرئوية. إلا أن التخليط قد يكون التظاهرة السريرية الأكثر وضوحاً لذات الرئة عند المرضى المسنين في غياب التهاب سحايا مرافق. ومع ذلك يجب تقييم المرضى المصابين بذات رئة والذين يعانون من تخليط بفحص السائل الدماغي الشوكي.

تشير البراهين السريرية للتصلد والأصمية بالقرع وأصوات التنفس العصبية والخراخر الخفيفة الزائد والهمهمة إلى ذات رئة جرثومية. لكن وفي بداية السير السريري لذات الرئة قد يكون الفحص السريري طبيعياً.

## نماذج الصور الشعاعية

يشاهد الافتراق السريري الشعاعي غالباً لدى المرضى المصابين بذات رئة بالمفطورات الرئوية أو الفيروسات. توحي الصور الشعاعية للصدر لمريض مصاب بخمج المفطورات بوجود خمج أكثر خطورة مما يظهر على المريض أو الفحص السريري، ويكون العكس صحيحاً في المرضى المصابين بخمج المتكيس الرئوي الكاريني حيث قد يظهرون مريضين جداً على الرغم من الصور الشعاعية الطبيعية أو شبه الطبيعية للصدر. وهذا قد يكون صحيحاً أيضاً في بواكر ذات الرئة الجرثومية الحادة عندما يسبق الألم الصدري الجنبي والسعال والقشع القيحي والخراخر الشهيقية الموجودات الشعاعية المميزة بعدة ساعات. لا يمكن أبداً لصورة الصدر السلبية أن تنفي إمكانية حدوث ذات رئة جرثومية حادة عندما تشير الأعراض والعلامات في المريض إلى هذا التشخيص. يوحي التصلد الفصي بذات رئة جرثومية، ولكن المرضى المصابين بأمراض رئوية مزمنة غالباً ما تغيب لديهم التظاهرات السريرية أو الدليل الشعاعي للتصلد خلال سير ذات الرئة الجرثومية. توحي الارتشاحات الخلالية بإصابة غير جرثومية ولكنها قد تشاهد باكراً في ذات الرئة بالعنقوديات. توحي ضخامة العقد المنصفية بوجود ورم رئوي مرافق ولكنها قد تشاهد أيضاً في التدرن البدئي أو ذوات الرئة الفيروسية أو الفطرية. يجب أن توحي الانصبابات الجنبية الكبيرة بوجود ذات رئة بالعقديات أو التدرن. تشاهد الفتوق الرئوية في المرضى بعد الرض الضغطي الناجم عن المنفسة لكنها قد تحدث بشكل متكرر أثناء تطور ذات الرئة بالعنقوديات وخصوصاً بين الأطفال وأيضاً في المرضى المصابين بذات رئة بالمتكيس الرئوي الكاريني. يشير وجود التكهف في ذات الرئة على أنها منخرة وهذه الموجودة تنفي عملياً الفيروسات والمفطورات وتجعل من الخمج بالرئويات بعيد الاحتمال (الجدول 98-3) تكون الصورة الشعاعية الجانبية مفيدة بشكل خاص في إظهار الارتشاحات والتي قد تختفي خلف القلب في الصور الأمامية الخلفية.

## الموجودات المخبرية الأخرى

يكون تعداد الخلايا الدموية البيضاء في المرضى المصابين بذات الرئة الجرثومية مرتفعاً (ولكن ليس بشكل ثابت).

| الجدول 98-4. ذات الرئة المنخرة |
|---|
| الشائعة |
| التدرن |
| العنقوديات |
| العصيات سلبية الغرام |
| اللاهوائيات |
| الفطور |
| المتكيس الرئوي الكاريني |
| النادرة |
| المكورات العقدية الرئوية |
| الفيلقيات |
| الفيروسات |
| غير معروفة |
| المفطورات الرئوية |

يكون تعداد الكريات البيضاء عند المرضى المصابين بخمج بالمكورات الرئوية متراوحاً بين 20.000-30.000/ميكروليتر أو أكثر. كما يكون المرضى المصابين بذات رئة لاجرثومية لأن يكون لديهم عدد أقل في البيليروبين المصلي (المرتبط) في العديد من الأخماج الجرثومية ولكنها تكون شائعة بشكل خاص في المرضى المصابين بذات رئة بالمكورات الرئوية.

## التشخيص

عندما يأتي المريض ببدء مفاجئ للعرواءات يتبعها سعال وألم صدري جنبي، حمى، وقشع أصفر أو صدئي، وزلة تنفسية. وتظهر الفحوص السريرية تسرع تنفس وعلامات قليلة للالتهاب السنخي (مثل الأصوات التنفسية الخشنة في قاعدة الرئة بجانب واحد) عندها يجب البدء بالمعالجة المناسبة بغض النظر عن الموجودات الشعاعية. يمكن أن تتأخر الشذوذات الشعاعية لعدة ساعات بعد البدء السريري لذات الرئة.

يمكن أن تكون المعالجة التجريبية لذات الرئة المكتسبة في المجتمع بدون فحص مخبري للقشع ناجحة في معالجة العديد من المرضى، إلا أن هذه الممارسة تشجع الاستعمال غير المحكم للصادات واسعة الطيف مع زيادة مرافقة في المقاومة للصادات. ويمكن لهذه المقاربة أيضاً أن تؤدي إلى أخطاء في التشخيص وقد تعرض المرضى غير المستجيبين لخطر زيادة المراضة والوفاة.

يكون فحص المفرزات التنفسية أساسياً للتشخيص الدقيق والمعالجة الصحيحة لذات الرئة. عندما توحي القصة والفحص السريري بذات الرئة يجب أخذ عينة قشع وتلوينها بملون غرام وفحصها مباشرة. يمكن توثيق كفاية العينة بواسطة (1) غياب الخلايا الظهارية. (2) وجود الكريات البيض عديدات النوى (10-15 في كل ساحة بالتكبير الشديد). يؤكد وجود البالعات الكبيرة السنخية والخلايا الظهارية القصبية المنشأ التنفسي السفلي للعينة. لا تحمل العينة التي تحوي العديد (>5 في كل ساحة بالتكبير القوي) من الخلايا الظهارية السطحية أي قيمة سواء للزرع أو للتلوين بغرام لأنها تكون ملوثة بمفرزات السبيل التنفسي العلوي.

في بعض الحالات، لا يستطيع المريض أن يعطي عينة قشع كافية رغم المحاولات الشديدة للتقشع باستخدام محلول منحل في الهواء من 3٪ من ملح مفرط التوتر. كلما اشتد المرض لدى المريض كلما كان العامل الممرض أكثر احتمالاً لأن يكون مقاوماً للبنسلين، وبالتالي ازدادت أهمية الحصول على عينة قشع كافية من أجل الفحص والزرع. يمكن تحقيق هذا من خلال الرشف الأنفي الرغامي والذي يتم إجراؤه بوضع المريض بحالة اضطجاع مع فرط بسط العنق وتمرير قثطرة بلاستيكية مرنة نظيفة سهلة الانزلاق من الأنف إلى البلعوم الخلفي. أثناء الشهيق يتم إمرار الأنبوب برفق خلف الفلكة (لسان المزمار) إلى الرغامى ويطبق الشفط ويتم جمع المفرزات في محبس لوغين lugentrap يؤدي السعال الشديد المحرض بهذه الإجراءات إلى عينة قشع ممتازة إضافية (ملاحظة: لا يمكن زرع القشع المبصوق والقشع المستخرج بواسطة الرشف الأنفي الرغامي بالشروط اللاهوائية بسبب التلوث الكلي بالفلورا الفموية). يجب فحص العينة الملونة بغرام

الجدول 98-5. تلوين غرام للقشع يظهر خلايا التهابية بدون أي متعضيات

| الاحتمالات | الشروط السريرية | تأكيد التشخيص | المعالجة |
|---|---|---|---|
| معالجة سابقة بالصادات ذات رئة فيروسية | أنفلونزا شهور الشتاء، قد تكون خفيفة مهددة للحياة | تحاليل مصلية، زرع الفيروس، كشف المستضد | ريمانتدين لفيروس الأنفلونزا A ريبافيرين لفيروس RSV أو zanamivrr أو oseltamivit للأنفلونزا A أو B |
| خمج بالمتطرات الرئوية | سعال جاف غير منتج | راصات باردة، تحاليل مصلية | اريترومايسين أو تتراسكلين |
| الخمج بالفيليقيات الأليفة للرئة | أمراض رئوية مزمنة، مكتسبة مشفوياً، سيطرة في الصيف | DFA للقشع، خزعة القرشاة القصبية، أو السائل الجنبي الزرع، التحاليل المصلية | الريفامبين، أو الفلوروكينولون |
| خمج المتدثرة الببغائية | التعرض للطيور (مثل الببغاء، الديك الرومي) | التحاليل المصلية | التتراسكلين |
| خمج المتدثرة الرئوية | سعال جاف، التهاب جيوب | تحاليل مصلية، كشف المستضد | التتراسكلين او الاريترومايسين |
| حمى Q | التعرض للمواشي، جنوب إفريقيا | التحاليل المصلية | التتراسكلين أو الاريترومايسين |

DFA= المقايسة المناعية الوم'ضانية المباشرة.

باستخدام عدسة غاطسة في الزيت. ويشير وجود متعضيات مسيطرة وخاصة إذا وجدت ضمن خلايا الدم البيضاء إلى أن هذه المتعضيات هي العامل المرض المحتمل.

في حالات استنشاق الفلورا الفموية، يشاهد مزيج من العقديات والعصيات سلبية الغرام والمتعضيات سلبية الغرام الفموية. في بعض الحالات قد تتواجد خلايا التهابية بدون متعضيات بتلوين غرام. توحي هذه الموجودة بعدد من الاحتمالات والعديد منها ذوات رئة لاجرثومية (الجدول 98-5). لقد نوقشت أهمية الحصول على عينة قشع جيدة بهدف الفحص والزرع في المرضى المصابين بذات رئة مكتسبة في المجتمع. تكون عينة القشع الأولية الجيدة ذات قيمة كبيرة لدى المرضى الذين لا يظهرون استجابة سريرية للمعالجة كما هو متوقع (راجع المناقشة التالية) ولأن هؤلاء المرضى لا يمكن تحديدهم بسهولة لدى أول مقابلة لذلك يوصى دائماً بإجراء عينة أولية جيدة.

يجب إجراء تلوين مقاوم للحمض أو إجراء تلوين أورامين - رودامين الومضاني للقشع ما لم يكن تشخيص ذات الرئة الجرثومية الحادة واضحاً، بحثاً عن المتفطرات المناعية للفيليقيات رغم قلة فائدتها على القشع المبصوق. يوضع تشخيص ذات الرئة المنخرة بظهور ألياف الإيلاسبتين (المرنين) في محضرات هيدروكسيد البوتاسيوم للقشع (الجدول 98-4). من المهم معرفة أن هذا الاختبار قد يكون إيجابياً في غياب الدليل الشعاعي على التكهف. يجب إجراء زروعات الدم التي قد تكون إيجابية في 20-30٪ من المرضى المصابين بذات رئة جرثومية.

يجب تفسير نتائج زرع القشع بحذر لأن العوامل الممرضة المشتبهة لذات الرئة قد تفشل في النمو ولا تكون معزولات القشع هي العوامل الممرضة المسؤولة عن الخمج. إن التحري الدقيق لعينات القشع الملونة بغرام يزيد من دقة نتائج الزرع. يجب تطبيق اختبار السلين الجلدي بالإضافة إلى اثنين على الأقل من الاختبارات الجلدية المشاهدة (مثل النكاف، المبيضات، أو الفطور الشعروية) في كل حالات ذات الرئة من منشأ غير مؤكد. إذا كان اختبار السلين سلبياً مع استمرار كون داء السل تشخيصاً محتملاً فيجب إعادة الاختبار بعد أسبوعين. يمكن أن يكون اختبار السلين سلبياً في المرضى شديدي المرض على الرغم من وجود داء السل الرئوي الفعال و/أو المنتشر.

## المتعضيات الممرضة الخاصة

### العوامل الفيروسية

يكون الخمج الفيروسي محصوراً عادة بالسبيل التنفسي العلوي وتحدث ذات الرئة عند نسبة قليلة فقط من البالغين المخموجين. تكون الفيروسات لدى الأطفال السبب الأكثر شيوعاً لذات الرئة ويكون الفيروس التنفس المخلوي RSV المتعضية الأكثر تواتراً. أما لدى البالغين فتكون الفيروسات مسؤولة عن حوالي أقل من 10٪ من ذوات الرئة، ويكون فيروس الأنفلونزا هو المتعضية الأكثر شيوعاً. المرضى الذين في حالة خطورة زائدة لذات الرئة بفيروس الأنفلونزا هم المسنون، المرضى المصابون بداء مزمن في القلب، الرئة، أو الكلية، والنساء في الثلث الأخير من الحمل. يمكن أن يسبب الفيروس المضخم للخلايا ذات رئة شديدة في المرضى المضعفين مناعياً وخاصة متلقي عضو مزروع. عندما يحدث الحماق في البالغين فإن حوالي 10-20٪ منهم يصابون بذات رئة كثيراً ما تترك تكلسات منقطة منتشرة على صورة الصدر الشعاعية. ونادراً ما تختلط الحصبة بذات الرئة، وقد سجلت حالات من ذات الرئة. متلازمة الضيق التنفسي عند الكهول ARDS ناجمة عن فيروس هانتا بين الأفراد المقيمين في الولايات المتحدة الجنوبية الغربية بشكل كبير بين البالغين الشباب الأصحاء سابقاً الذين تعرضوا لمخلفات القوارض. يبدو أن التركيز الدموي

الناتج عن الزيادة المعممة في النفوذية الوعائية هو الخلل الفيزيولوجي المرضي، الأكثر أهمية في الإصابة. تكون المعالجة داعمة. وبالرغم من استعمال الريبافيرين Ribavirin في معالجة هذا الخمج إلا أن قيمته ما زالت غير مثبتة.

تحدث ذوات الرئة الفيروسية الأخرى والتي يشكل فيها الأنفلونزا النمط الأساسي عند الكهول بشكل نموذجي في الجائحات المجتمعية، وتتطور عادة بعد 1-2 يوم من بدء الأعراض الشبيهة بالنزلة. تضم التظاهرات الرئيسية سعال جاف، زلة تنفسية، انزعاج معمم، وفحص سريري غير نوعي ونموذج خلالي في صورة الصدر الشعاعية. يؤهب التنخر في الخلايا الظهارية التنفسية المحدث بالأنفلونزا إلى الاستعمار الجرثومي وهذا يمكن أن يؤدي إلى زيادة رئة جرثومية مركبة أكثر ما تنجم عن المكورات العقدية الرئوية أو العنقوديات المذهبة. يمكن وضع تشخيص افتراضي على أساس التظاهرات السريرية والحالة الوبائية. يظهر تلوين غرام للقشع خلايا التهابية وجراثيم نادرة. ويؤكد كشف المستضدات الفيروسية في القشع التشخيص بسرعة. كما يمكن وضع التشخيص أيضاً من خلال عزل الفيروس أو من خلال الفحوص المصلية ولكن لا يمكن إجراء ذلك في وقت ينبغي فيه اتخاذ قرارات للتدبير.

في عام 2003، سبب الانتشار الوبائي للفيروس الجديد المحدد coronavirus مرضيات حقيقية، وخاصة في آسيا الشرقية. ومن المتوقع وجود انتشارات فصلية لهذه المتلازمة التنفسية الحادة. وحتى هذا التاريخ لا يوجد معالجة مضادة للفيروسات فعالة متاحة.

## العوامل الجرثومية

### *العقديات الرئوية*

ما تزال الرئويات السبب الجرثومي الأكثر شيوعاً لذات الرئة في المجتمع. تستوطن المتعضية في البلعوم الفموي عند أكثر من 25٪ من الأفراد الأصحاء. يشاهد ازدياد في التأهب لذات الرئة بالرئويات في الأشخاص المصابين بداء الخلية المنجلية، استئصال الطحال السابق، الداء الرئوي المزمن، الأورام الدموية، الكحولية، خمج HIV والقصور الكلوي. تضم الصورة السريرية الحمى، العرواءات، القشعريرة، السعال والكرب التنفسي، علامات التصلد الرئوي، التخليط والحلأ الشفوي. تظهر صورة الصدر الشعاعية في اليوم الثاني أو الثالث للإصابة تكثفاً فصياً مع تهوي القصبات بشكل نموذجي، ولكن قد يشاهد شكل بقعي قصبي رئوي أيضاً. نادراً ما يحدث الخراج أو التكهف. يحدث انصباب الجنب العقيم في 25٪ من الحالات يحدث تقيح الجنب في 1٪. تشاهد كثرة كريات بيض من 15.000-30.000 خلية/ميكروليتر مع كثرة عدلات بشكل نموذجي. ولكن قد تشاهد قلة كريات بيض في الأخماج الصاعقة عند الكحوليين والأشخاص المصابين بفيروس HIV. يكون ظهور المكورات الثنائية إيجابية الغرام في تلوين غرام للقشع مفيداً في التشخيص السريع لذات الرئة بالرئويات. تشاهد زروع الدم الإيجابية في 20٪-25٪ من المرضى. يبقى البنسلين G الأساس في المعالجة في معظم مناطق العالم. في المناطق التي تزداد فيها المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين يعطى السيفالوسبورينات أو الفانكومايسين بناء على نماذج الحساسية للصادات في تلك المناطق.

### *العنقوديات المذهبة*

تعد أخماج العنقوديات المذهبة مسؤولة عن 2٪-5٪ من ذوات الرئة المكتسبة في المجتمع، وعن 11٪ من ذوات الرئة المكتسبة في المشافي، وعن حوالي 26٪ من ذوات الرئة المكتسبة بعد الأخماج الفيروسية. يشاهد الاستعمار المستمر للأنف في 15-30٪ من البالغين، و90٪ من البالغين يبدون استعماراً متقطعاً. تكون الصورة السريرية مشابهة لتلك التي في ذات الرئة بالرئويات ولكن تضم التظاهرات المغايرة الإصابة بالتنخر البرانشيمي وتشكل الخراجات في حوالي 25٪ من المرضى وتقيحات الجنب في 10٪. يجب الشك بالمصدر الدموي للخمج مثل التهاب الوريد الخثري الإنتاني والتهاب الشغاف الخمجي أو خمج الأجهزة داخل الوعائية، في حالات ذات الرئة بالعنقوديات وخاصة إذا أظهرت صورة الصدر الشعاعية ارتشاحات متعددة أو عقدية ممتدة أو على شكل الاسفين. نادراً ما يكون القشع موجوداً بشكل باكر في ذات الرئة بالعنقوديات دموية المنشأ. يكون زرع الدم إيجابياً عادة، كما تحدث آفات جلدية مرافقة في 20-40٪. عندما يوجد القشع يظهر تلوين غرام عناقيد شبيهة بالعنب من مكورات إيجابية الغرام. يتم كشف العنقوديات المذهبة بسهولة كبيرة في عينات الزرع المختلطة ولذلك فإن غيابها في العينات القيحية ينفي كونها سبباً لذات الرئة. تتطلب المعالجة أدوية مقاومة للبنسليناز مثل Nafcillin أو vancomycin. في الأخماج المكتسبة في المشفى أو المجتمع ومع وجود مرض مستوطن بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين، يجب إعطاء الفانكومايسين حتى تظهر التحاليل الزرع والتحسس أن المتعضية حساسة للبنسلينات نصف التركيبية.

### *العقديات المقيحة*

تعد العقديات المقيحة الآن سبباً غير شائع لذات الرئة، وربما تكون مسؤولة عن أقل من 1٪ من جميع الحالات. يكون معدل الحمل في البلعوم (حوالي 3٪ من البالغين) أقل منه في المكورات إيجابية الغرام الأخرى. تكون الصورة السريرية مشابهة لتلك المشاهدة في المكورات العقدية الرئوية والعنقوديات المذهبة باستثناء أن تقيح الجنب والذي يكون كتلياً غالباً، يوجد في 30 إلى 40٪ من الحالات، والمرضى ذو تقدم سريع بحيث يمكن قياسه بالساعات. يظهر تلوين غرام مكورات إيجابية الغرام بشكل أزواج أو سلاسل. يبقى البنسلين G بمقدار 1 مليون وحدة كل 4 ساعات فعالاً في معظم الحالات. ولكن بسبب ازدياد المقاومة للبنسلين، يفضل بعض الخبراء السيفوتاكسيم بمقدار 1 غرام كل 6 ساعات أو السيفترياكسون بمقدار 1 غ كل 12 ساعة.
وينصح بعض الخبراء بالمشاركة مع الكليندامايسين. يستطب التقشير المبكر في حالات وجود تقيح جنب.

### *المستدميات النزلية*

المستدميات النزلية هي عصورات سلبية الغرام توجد غالباً في السبيل التنفسي العلوي، وخاصة عند المصابين بأمراض رئوية انسدادية مزمنة. يكون عزلها من القشع متوقعاً لدى هؤلاء المرضى. يعتمد تأكيد دورها في الآلية الإمراضية لذات الرئة على عزل المتعضية من الدم، السائل الجنبي، أو النسيج الرئوي. ورغم ذلك لا يمكن تأكيد العديد من ذوات الرئة الناجمة عن هذه المتعضية باستخدام هذه المعايير

الصارمة، كما أن ظهور العصورات سلبية الغرام لدى مريض مصاب ذات رئة بواسطة تلوين غرام للقشع يجب بدء المعالجة بالأمبيسلين E مـع مثبطـات β لاكتامـاز أو الجيـل الثـاني أو الثـالث مـن السيفالوسبورينات.

### العصيات سلبية الغرام

لقد ظهرت العصيات سلبية الغرام على أنها عوامل ممرضة ذات أهمية كبيرة مع دخول الصادات الفعالة وزيادة عدد وحدات العناية المشددة. تشاهد هذه العوامل عادة في المرضى المصابين بأمراض موهنة مثل الكحولية المزمنة، الداء الليفي الكيسي، قلة العدلات، الداء السكري، الخباثات والأمراض المزمنة في الرئة، القلب أو الكلية. توجد هذه العصيات في جميع نواحي المشفى ملوثة المعدات والأدوات وتعتبر السبب الرئيسي لذات الرئة المشفوية.

تترافق بعض المتعضيات مع حالات معينة، فعلى سبيل المثال تكون ذات الرئة بالكلبسيلا شائعة بشكل خاص لدى الكحوليين المزمنين، وتترافق ذات الرئة بالايشريشيا الكولونية مع تجرثمات الدم الناشئة من السبيل الهضمي أو البولي، وتخمج أنواع الزوائف الرئتين عادة عند المصابين بالداء الليفي الكيسي. يتناسب التشخيص السببي الدقيق مع التكرار الذي تستعمر به هذه المتعضيات الطرق الهوائية العلوية في الأشخاص المؤهبين. تشمل المعالجة في مثل هذه الحالات عادة استعمال البنسلين المقاومة للبنسليناز أو السيفالوسبورين مع الفلوروكينولون أو الأمينوغليكوزيد.

## الأسباب الأخرى لذات الرئة الحادة

### *المفطورات الرئوية*

إن هذه المتعضيات لا تشكل السبب الأشيع لذات الرئة عند البالغين الشباب فقط ولكنها تسبب أيضاً طيفاً واسعاً من التظاهرات خارج الرئوية التي قد تكون الموجودات الوحيدة. يصاب أقل من 10٪ من المرضى المخموجين بأعراض خمج السبيل التنفسي السفلي. تشابه الموجودات التنفسية تلك الموجودة في ذات الرئة الفيروسية. يعد السعال الجاف غير المنتج مميزاً. تضم التظاهرات خارج الرئوية الألم العضلي والألم المفصلي والآفات الجلدية (طفح، حمامى عقدة أو متعددة الأشكال، متلازمة ستيفن جونسون) والاختلاطات العصبية (التهاب السحايا، التهاب الدماغ، التهاب الحبل الشوكي المعترض، التهاب الأعصاب القحفية أو المحيطية). قد يكون حدوث الاضطرابات العصبية متعددة البؤر الحادة مفيدة في تمييز ذات الرئة بالمفطورات عن تلك الناجمة عن المتدثرة أو الفيلقيات. تتراجع الاضطرابات العصبية بشكل تام ومميز عندما تتلاشى الإصابة الحادة.

في بعض المرضى، يمكن مشاهدة الراصات الباردة باختبار بسيط هو مراقبة تجمع خلايا الدم الحمراء على جدران الأنبوب الزجاجي الذي يحوي دماً ممنوع التخثر وذلك بوضعه في الثلج لمدة 10 دقائق على الأقل، ويمكن أن تكون هذه الراصات إيجابية أحياناً في الأخماج الرئوية الأخرى. يمكن لاختبار الضد المثبط للمتممة أن يوحي بالتشخيص. تنقص المعالجة بالتتراسكلين أو الاريترومايسين لمدة 2-3 أسابيع من مدة الأعراض وتعجل الشفاء الشعاعي ولكنها لا تقضي على المتعضية في السبيل التنفسي.

### *المتدثرة الرئوية*

حوالي 5 إلى 15٪ من حالات ذات الرئة المكتسبة في المجتمع تنجم عن الكلاميديا الرئوية (والتي كانت تدعى سابقاً بعامل TWAR). ينتشر الخمج افتراضياً عبر الطريق التنفسي من شخص لآخر. ويكون بدء المرض عادة تحت حاد. ويتظاهر غالباً بالتهاب بلعوم، التهاب جيوب، التهاب قصبات وذات رئة. يشبه المظهر الشعاعي لذات الرئة الناجمة عن الكلاميديا الرئوية المظهر الموجود في خمج المفطورات. تكون الإصابة خفيفة نسبياً ويغلب أن تكون متطاولة. يكون تشخيص الخمج صعباً ويتطلب زرع المتعضية في خطوط خلوية خاصة أو اختبار المصول في المرحلة الحادة ومرحلة النقاهة لكشف عيارات الأضداد على الرغم من أن المتعضية تكون حساسة للايترومايسين والتتراسكلينات، إلا أن المعالجة قد لا تحمل إلا تأثيراً قليلاً على مسير المرض.

### *أنواع الفيلقيات*

تعد أنواع الفيلقيات عصيات سلبية الغرام صعبة والتي كانت مسؤولة عن الأخماج التنفسية لفترة طويلة قبل الجائحة المعروفة للإصابة بالفيلقيات في عام 1976 و التي أدت إلى التعرف على هذا الوجود الممرض الواضح وتحديد العصية المسؤولة (إن نسبة الوفيات العالية لهذه الجائحة والتي ما تزال حتى الآن أعراضها غير مفسرة لدى المشاركين في مؤتمر الجيش الأمريكي أدت إلى تحطيم سمعة واحدة من أرقى الفنادق في فيلادلفيا). تنتشر هذه المتعضيات بشكل واسع في الماء ولقد كانت الجائحات مرتبطة بوجودها في أبراج المياه والمكيفات الهوائية والمكثفات والمياه الصالحة للشرب وحتى في حمامات المشافي. يمكن أن يحدث الخمج عشوائياً أو بشكل جائحات. على الرغم من إمكانية إصابة الأفراد الأصحاء إلا أن الخطر الزائد يكون لدى المرضى المصابين بأمراض مزمنة في القلب أو الرئتين أو الكلى أو الخباثات وضعف المناعة الخلوية. يبدأ المرض تدريجياً عادة بعد فترة حضانة تمتد من 2-10 أيام، بسعال جاف، كرب تنفسي، حمى، عرواءات، دعث، ضعف، صداع، تخليط واضطرابات هضمية. تظهر صورة الصدر الشعاعية ظلالاً سنخية يمكن أن تأخذ انتشاراً فصياً أو بقعياً مع أو بدون الانصباب الجنبي. يمكن الشك بالتشخيص سريرياً بتشارك ذات الرئة المترقية بسرعة والسعال الجاف والإصابة متعددة الأعضاء. يظهر تلوين غرام للقشع عدلات بدون وجود متعضيات.

يمكن وضع التشخيص بأربعة طرق:

1. اختبار الضد المتألق اللامباشر في المصل الإيجابي في 75٪ من المرضى، لكنه يحتاج إلى 8 أسابيع لحدوث الانقلاب المصلي.
2. اختبار الضد المتألق المباشر في المفرزات التنفسية وهو يحتاج لتقنيات وتكون نوعيته 95٪. تكون حساسية هذه الطريقة منخفضة عند استخدام القشع المبصوق ولكنها أكبر في العينات المأخوذة عبر تنظير القصبات أو الرشف عبر الرغامى.

3. يمكن تحري مستضد الفيلقيات في البول في 70٪ من الحالات ولكن لأنماط محددة فقط.
4. يمكن زرع المتعضية على وسط خلاصة خميرة الفحم النباتي ولكنها تحتاج إلى 10 أيام لكي تنمو.

تعد الماكروليدات أو التتراسكلينات أو الفلوروكينولونات فعالة في العلاج. تؤدي المعالجة السريعة إلى خفض نسبة الوفيات بمعدل 4-5 أضعاف. يستجيب المرضى على العلاج عادة خلال 12 إلى 48 ساعة وليس من الطبيعي أن تستمر الحمى، كثرة الكريات البيض، والتخليط لأكثر من 4 أيام من المعالجة. يمكن إضافة الريفامبين في الحالات الشديدة كمشاركة علاجية.

## ذات الرئة المكتسبة في المجتمع غير محددة السبب

توجد أمثلة حيث، وبسبب صعوبة الحصول على عينات قشع كافية أو نقص التسهيلات المخبرية يجب فيها إعطاء المعالجة التجريبية لذات الرئة المكتسبة في المجتمع. في مثل هذه الحالات تكون المعالجة بالسيفوروكسيم والماكروليدات أو الكينولون معقولة.

## التدرن

يحدث تقريباً 25.000 حالة جديدة من التدرن في الولايات المتحدة كل عام، مع نسبة حدوث في العالم تبلغ 7-10 مليون. تزداد حالياً أرقام الإصابات العالمية بشكل مثير لأن التدرن يعد الاختلاط الرئيسي المعدي في المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب. يحدث في أمريكا الشمالية عدد مرتفع نسبياً في الحالات بين الأجانب والأقليات العرقية والجنسية والفقراء. تنتقل المتفطرة الدرنية بواسطة الطريق التنفسي من مريض مخموج بالتدرن الرئوي المتكهف إلى ثوي قابل للإصابة ولم يصب مسبقاً بهذه المتعضية. يتظاهر الخمج الأولي عادة بتطور إيجابية اختبار السلين الجلدي فقط. يصاب المريض أحياناً بأعراض كافية من حمى وسعال غير منتج كي يزور الطبيب وتؤخذ صورة صدر شعاعية. تلاحظ الارتشاحات الفصية أو البقعية في الجزء الأمامي من الفصوص العليا أو في الفصوص الوسطى أو السفلية. وتكون غالباً مترافقة مع اعتلال عقد لمفية سرية. يعد ذات الجنب المترافق مع انصباب تظاهر أقل شيوعاً لداء التدرن البدئي. يكون الخمج البدئي عادة محدداً لنفسه، لكن يؤدي الانتشار الدموي إلى انزراع المتعضيات في أعضاء متعددة فتتكون بؤر كافية وتصبح أعشاشاً لإعادة التفعيل المتأخر. علاوة على ذلك، فإن 5-15٪ من الأفراد المخموجين يطورون المرض. تشمل العوامل المرافقة للتطور باتجاه المرض السريري كلاً من العمر (المراحل الأشد تعرضاً للإصابة بالتدرن هي الطفولة الباكرة والطفولة الأكبر والمراهقة والمسنين). الأمراض الباطنة التي تضعف الاستجابة المناعية الخلوية (راجع الفصل 108)، الداء السكري، استئصال المعدة، داء السيليكوز، والغرناوية، والفترة منذ الخمج البدئي يكون حيث يتطور المرض أكثر احتمالاً في السنوات الأولى القليلة التالية للخمج.

يعرف التطور الباكر للخمج إلى المرض بالتدرن البدئي المترقي ويمكن أن يتظاهر على شكل تدرن دخني وأحياناً مع التهاب سحايا أو على شكل إصابة رئوية في الأقسام العلوية والخلفية للفصوص العليا أو إصابة الفصوص السفلية. يمثل التدرن غالباً إعادة تفعيل متأخر، تبدأ الأعراض بشكل مخادع مع تقرحات ليلية أو عرواءات وتعب، تلاحظ الحمى في أقل من 50٪ من المرضى، والنفث الدموي في أقل من 25٪ من المرضى.

يمكن أن يكون الفحص السريري غير مميزاً أو قد يظهر أصمية وخراخر في الساحات الرئوية العليا، مع أصوات تنفسية خزفية أحياناً. يمكن أن تظهر صورة الصدر الشعاعية إصابة متكهفة مع ارتشاحات في القسم الخلفي للفصوص العليا أو القسم القمي من الفصوص السفلي.

يعكس التدرن خارج الرئوي أيضاً إعادة تفعيل بؤرة كامنة ويعد مسؤولاً عن 15٪ من الحالات تقريباً. لقد نوقش التدرن الدخني في الفصل 94، و التدرن السحائي في الفصل 95، وتدرن العظام والمفاصل في الفصل 103.

نلاحظ ازدياد التظاهرات اللانموذجية للسل بشكل أكبر بسبب ازدياد نسبة الأشخاص المسنين في المجتمع وازدياد انتشار خمج HIV. يكون المسنون ومرضى السكري أكثر احتمالاً لحدوث سل في الفص السفلي لديهم. تكون إصابة الفص السفلي شائعة في المرضى المخموجين بفيروس HIVويكون التدرن خارج الرئوي شائعاً تقريباً مثل الإصابة الرئوية، وتميل اختبارات السلين الجلدية لأن تكون سلبية. ويجب أن يكون مشعر الشك مرتفعاً في هذه الحالات.

يجب الحصول على عينتين أو 3 عينات من القشع بهدف الزرع قبل بدء المعالجة بالأدوية المضادة للسل ويستطب التنظير القصبي والغسالة القصبية فقط إذا كانت لطاخات القشع سلبية بالنسبة للعصيات المقاومة للحمض. ومن المهم الحصول على تقييم أولي لوظيفة الكبد لدى الأشخاص الذين يتلقون أدوية سامة كبدية كامنة (ايزونيازيد، ريفامبين، بيرازنياميد)، الرؤية اللونية، الساحات البصرية والقوة البصرية عند استعمال الايتامبتول، وتخطيط السمع لدى المرضى الذين سيستخدمون الستريتوميسين.

المبدأ الأساسي هي المعالجة الكيماوية للتدرن هو تجنب المقاومة من خلال المعالجة بدوائين على الأقل تكون المتعضية حساسة لهما. يجب أن يعالج التدرن الرئوي بالإيزونيازيد اليومي (5 ملغ/كغ وحتى 300 مغ) والريفامبين (10 ملغ/كغ حتى 600 مغ) والايتامبتول (15-25 ملغ/كغ حتى 2.5 غ) والبيرازينامبد (15-30 مغ/كغ لمدة 4 أشهر أخرى. تقترح المعالجة لفترة أطول (6 أشهر أخرى) في المرضى المصابين بفيروس HIV، حيث تكون استجابتهم للمعالجة بطيئة. تكون المعالجة الإضافية أو البديلة ضرورية إذا وجد سبب للاعتقاد بأن المريض مخموج بمعزولات مقاومية على أدوية متعددة حتى تتم معرفة الحساسيات الدوائية. وهنا يمكن حبك المشاركة الدوائية بحيث تضم دوائين على الأقل تكون المتعضية حساسة لهما. وواحد من هذين أثناء المعالجة واجبة لزيادة المطاوعة وتقليل التأثيرات الجانبية. تستطب المعالجة المراقبة بشكل مباشر باستخدام مشاركات علاجية كل أسبوعين أو ثلاثة في الأشخاص المصابين بفيروس HIV أو الأشخاص غير الملتزمين بالمعالجة.

يعد تتبع حالات التماس هاماً لأن الخمج الحديث أو الحالات الإضافية للتدرن تكون ممكنة الحدوث في بعض حالات التماس في المنزل. تناقش المعالجة الوقائية بالإيزونيازيد لاحقاً.

# المعالجة والنتيجة

## ذات الرئة الجرثومية

يجب إعطاء الصادات بدون تأخير حالما يتم تحديد المتعضية المسببة بتلوين غرام. إذا تم تحديد العامل الممرض مسبقاً فإن خيارات المعالجة بالصادات تكون واضحة وصريحة (الجدول 98-6). يمكن معالجة المرضى المصابين بذات الرئة بالمفطورات أو بالفيروسات عادة على أساس إسعافي. كما يمكن معالجة المريض الشاب العرضي غير المصاب بأمراض باطنة في المنزل بشرط أن تتم رعاية المريض من قبل أصدقائه أو عائلته بشكل موثوق مع توفر إمكانية الوصول بسرعة إلى الطبيب أو المشفى. وإلا فيجب إدخال المرضى المصابين بذات رئة جرثومية إلى المشفى.

يجب تأمين أوكسجين إضافي إذا كان لدى المريض تسرع تنفس أو نقص أكسجة. ويجب مراقبة المرضى الذين يكونون في خطر تطور قصور تنفسي في شروط عناية مشددة. كما يجب أن يجرى للمرضى الغير قادرين على السعال المجدي لطرد المفرزات التنفسية. تربيت ونزح متكررين بالإضافة إلى الانتباه الشديد لمص المفرزات الفموية.

الجدول 98-6. الصادات الأولية لمعالجة ذات الرئة

| العامل الممرض | المعالجة |
|---|---|
| *العقديات الرئوية* | السيفترياكسون 2 غ عبر الوريد* |
| *المفطورات الرئوية* | الاريثرومايسين 500 مغ عبر الفم 4 مرات باليوم |
| *الكلاميديا الرئوية* | الاريثرومايسين 500 مغ عبر الفم 4 مرات باليوم |
| *المستدميات النزلية* | الأمبسيلين/سلباكتام 500 مغ كل 8 ساعات عبر الوريد |
| *العنقوديات المذهبة* | النافسلين 3 غ عبر الوريد كل 6 ساعات أو الفلوروكينولون (مثل ليفوفلوكساسين 500 مغ/يوم) أو الدوكسيكلين 100 مغ مرتين يومياً |
| *الاهريلشيا الكافيئية* | الدوكسيكلين 100 مغ مرتين يومياً |
| *الفلور الفموية المختلطة (اللاهوائيات)* | الأمبيسلين/سلباكتام 500 مغ كل 8 ساعات أو الكليندامايسين 600 مغ عبر الوريد كل 8 ساعات |
| *العصيات سلبية الغرام* | الفلوروكينولون (مثل السيبروفلوكساسين 500 مغ/يوم) أو الأمينوغليكوزيدات (مثل الجنتاميسين 7 مغ/كغ عبر الوريد كل 24 سا) إضافة إلى السيفالوسبورينات الجيل الثالث (مثل السيفتازيديم 6 غ/يوم)* |
| *السل* | الإيزونيازيد 300 مغ/يوم إضافة إلى الريفامبين 600 مغ/يوم، الايتامبتول 15-25 ملغ/كغ/اليوم، والبيرازيناميد 500/ ملغ/يوم |

*الليفوفلوكساسين 500 مغ كل 24 سا عند المرضى التحسس للبنسلين. والفانكومايسين 1 غ عبر الوريد كل 12 ساعة للمعزولات المقاومة للبنسلين.
*يمكن تعديل الصادات عند توفر معلومات التحسس
IV = داخل الوريد، PS = فموياً

يجب وضع المرضى المشكوك بإصابتهم بالتدرن الرئوي في غرف عزل ذات ضغط سلبي مع تبديل هواء متكرر ومصابيح قاتلة للجراثيم لمنع الانتقال المشفوي للخمج.

يجب أن يبدأ المرضى الذين يعالجون لذات الرئة بالرئويات بالتحسن خلال 48 ساعة بعد إعطاء الصادات. في حين قد يبقى المصابين بذات الرئة ناجمة عن العصيات سلبية الغرام والعنقوديات والمتكيس الرئوي الكاريني واللاهوائيات الفموية مريضين لفترة أطول بعد بدء المعالجة. يجب التفكير بعدة احتمالات لدى المرضى الذين يفشلون في التحسن أو الذين تسوء حالتهم أثناء المعالجة.

## الانسداد داخل القصبات

يمكن أن يفشل الفحص السريري في إيضاح أصوات التكثف ويمكن للصور الشعاعية أن تظهر دليلاً على الانخماص الفصي، إلا أن تنظير القصبات يساعد في وضع التشخيص.

## تقيح الجنب غير المفجر

لا تستطيع الصور الشعاعية أن تميز دوماً بين السائل والكثافة، لكن التصوير الطبقي المحوري والأمواج فوق الصوتية يساعدان في تحديد السائل والتزويد بالاتجاه الصحيح لتفجيره.

## التهاب التامور القيحي

يجب الشك بالتهاب التامور القيحي في المرضى شديدي المرض المصابين بذات رئة في بعض الفص المجاور للتامور. يكون ألم الصدر، النبض العجائبي، والدليل التخطيطي الكهربائي مساعدة عند وجودها، إلا أن ذلك لا يحدث في جميع الحالات. وبالمثل يكون توسع الأوردة الرقبية والاحتكاكات التامورية موجودة في حالات قليلة فقط. يظهر تخطيط القلب الكهربائي أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية للصدر سائلاً في التامور. إذا تم الشك بالتهاب التامور القيحي يمكن أن يكون بزل التامور الإسعافي منقذاً للحياة (راجع الفصل 11).

## التشخيص أو المعالجة الخاطئة

في الحالات التي تكون الاستجابة السريرية فيها ضعيفة يجب مراجعة عينات القشع الملونة المأخوذة لدى قبول المريض في المشفى وخلال إقامته في المشفى من قبل طبيب خبير في تشخيص ومعالجة ذات الرئة. يمكن أن تكون الصمة الرئوية مع الاحتشاء والتي تعد مرضاً قابلاً للعلاج، مميتة إذا أخطئ تشخيصها مع ذات الرئة. يعد الخطأ في تفسير المحضرات الملونة بغرام للقشع سواء في الفشل في تمييز عاملممرض مهم أو في القرار العلاجي المعتمد على فحص عينة غير ملائمة، مأزقاً يجب تجنبه في الممارسة السريرية. يجب التفكير بتنظير القصبات بهدف الحصول على عينات أجود للتشخيص واستبعاد الانسداد الكامن داخل القصبات.

## المريض المصاب بانصباب قيحي وحمى

تكون مقاربة مثل هؤلاء المرضى واضحة تماماً حيث يجب فحص السائل. إذا شوهدت جراثيم غير العقديات الرئوية بتلوين غرام للسائل الجنبي أو بالنمو على الزرع فيجب عندها وضع أنبوب مفجر

الجدول 98-7. الوقاية من ذات الرئة: المرشحون للقاحات الأنفلونزا والرئويات

| العامل | لقاح الرئويات (يمكن إعادته بعد 5-7 سنوات) | لقاح الأنفلونزا (سنوي) |
|---|---|---|
| المرضى ≥65 سنة | نعم | نعم |
| أمراض قلبية أو رئوية مزمنة | نعم | نعم |
| داء الخلية المنجلية | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| المرضى اللاطحاليين | نعم | لا |
| داء هودجكن | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| النقيوم المتعدد | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| التشمع | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| الكحولية المزمنة | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| القصور الكلوي المزمن | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| سيلان الـ CSF | نعم | لا |
| المقيمين في مراكز العناية المزمنة | يؤخذ بالاعتبار | نعم |
| الداء السكري | نعم | نعم |
| خمج عوز المناعة البشري المكتسب | نعم | يؤخذ بالاعتبار |
| الأطفال الذين يتلقون معالجة مديدة بالأسبرين | لا | نعم |
| النساء الحوامل في الثلث الثاني أو الثالث في مصل الأنفلونزا | لا | نعم |
| عمال الرعاية الصحية | لا | نعم |

للصدر، يمكن معالجة الانصباب الجنبي المخموج بالرئويات غالباً بالرشف البسيط بالإبرة بالإضافة إلى الصادات. لدى المرضى المصابين بذات رئة، حيث لا تظهر السوائل متعضيات بتلوين غرام لكنها قيحية بشكل واضح أو يكون PH الخاص بها أقل من 7 و/أو تركيز السكر أقل من 40 ملغ/دل، يمكن وضع أنبوب مفجر للصدر كحل مرض. يمكن أن يستفيد المرضى المصابون بتقيح جنب مختلط بذات رئة جرثومية شديدة وكتلك الناجمة عن العقديات الزمرة A، من التنظيف الباكر للفراغ الجنبي جراحياً (التقشير).

تكون ذات الجنب الناجمة عن المتفطرة الدرنية حادة غالباً. في معظم الحالات تكون ذات الرئة غائبة أو مكتشفة حديثاً. يحوي السائل الجنبي خلايا التهابية. كريات بيض عديدة النوى أو كريات بيض وحيدة النوى أو كلاهما. تكون الخلايا المتوسطية (الميزوتليالية) متفرقة عادة (<0.5٪ من تعداد الخلايا العام). تكون مستويات السكر في السائل الجنبي منخفضة غالباً لكنها قد تكون طبيعية. نادراً ما تشاهد المتفطرات في تلوينات سائل الجنب. ويكون لدى ثلث المرضى المصابين تفاعل سلين جلدي سلبي. الأسباب الأخرى للانصباب الجنبي في مثل هذه الحالات قد تكون الاحتشاء الرئوي (أقل من نصف المرضى يحدث لديهم نتحة نزفية). والخباثات (معظمهم بدون حمى) وأدواء النسيج الضام مثل الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الرثياني. إذا لم يتم التأكد من سبب الانصباب عندها نحتاج إلى خزعة جنب.

## الوقاية

يمكن الوقاية من ذات الرئة بالمكورات الرئوية بواسطة تمنيع المرضى ذوي الخطورة العالية بلقاح عديد سكاريد المكورات الرئوية متعدد التكافؤ. إن اللقاح متعدد التكافؤ الحالي فعال بنسبة 60-80٪ لدى الأشخاص ذوي الاستجابة المناعية السوية. كما ينصح بالتلقيح السنوي بلقاح الأنفلونزا للعديد من هؤلاء المرضى بإنقاص عدد هجمات الأنفلونزان كذلك فإن التلقيح ينقص المراضة والإقامة الناتجة عن ذات الرئة الجرثومية الثانوية (الجدول 98-7).

يكون المرضى غير المصابين بسل فعال ولكن لديهم ارتكاس جلدي لمشتقات البروتين المنقاة (PPD) في خطر حدوث إعادة تفعيل للخمج. يمكن الوقاية من تطور داء سل فعال في معظم الحالات عن طريق المعالجة لمدة 6-12 شهراً بالإيزونيازيد 300 ملغ/يوم. يظهر الجدول 98-8 استطبابات المعالجة الوقائية.

الجدول 98-8. استطبابات المعالجة الوقائية بالإيزونيازيد

- انقلاب الاختبار الجلدي للسلين موثق حديثاً خلال السنتين الماضيتين تماس الشخص الذي لديه اختبار سلين إيجابي مع سل فعال. تماس الشخص الذي لديه اختبار سلين سلبي مع سل فعال. الأشخاص إيجابيي اختبار سلين المصابون بالإيدز.
- المرضى المخموجين بفيروس HIV والعاطلين مناعياً في خطر الإصابة بداء السل
- اختبار سلين إيجابي لفترة غير معروفة لدى مرضى أصغر من 35 سنة
- المرضى الذين لديهم دليل شعاعي على سل غير فعال والذين لم يتلقوا أبداً معالجة كافية بالأدوية المضادة للسل
- يجب التفكير بالمعالجة الوقائية بالإيزونيازيد في المرضى الذين لديهم تفاعل سلين إيجابي مع استئصال معدة، أو داء سكري أو زرع أعضاء أو داء السيليكوز أو الإعطاء المديد (> شهر واحد) للكورتيكوستيروئيدات أو الأدوية الكابتة للمناعة

يجب إعادة الاختبارات الجلدية عند هؤلاء الأفراد بعد 3 أشهر من بدء إعطاء الإيزونيازيد. إذا كان الاختبار المكرر سلبياً يمكن إيقاف الإيزونيازيد.

HIV = فيروس عوز المناعة المكتسب، TB = التدرن

# أخماج القلب والأوعية الدموية

## التهاب الشغاف الخمجي

يتراوح التهاب الشغاف الخمجي (IE) من داء خفي مع القليل من المظاهرات الجهازية والذي يستجيب بسهولة للمعالجة بالصادات، إلى داء إنتاني دموي صاعق مع تخريب خبيث لصمامات القلب وصمات جهازية مهددة للحياة. تتعلق المظاهر المتنوعة لالتهاب الشغاف بشكل كبير بالمتعضيات المرضة المختلفة. تعتبر *العقديات المخضرة* النمط الأساسي للجراثيم التي تنشأ من الفلورا الفموية وتخمج الصمامات القلبية المريضة سابقاً يمكن أن تحدث أعراضاً قليلة على الرغم من التخرب الصمامي المتزايد. وبشكل معاكس تغزو *العنقوديات المذهبة* الصمامات السليمة سابقاً وتحطمه بسرعة. على العموم فهو قاتل في العصر قبل وجود الصادات. يبقى التهاب الشغاف مهدداً للحياة، ولكنه اضطراب قابل بشكل قوي للشفاء.

### الوبائيات

ازداد العمر الوسطي للمرضى المصابين بالتهاب شغاف في عصر لصادات إلى العمر الوسطي الحالي وهو 54سنة. ممكن أن يعزى هذا التغير إلى نقص انتشار أمراض القلب الرثوية، وزيادة انتشار أمراض القلب التنكسية الباطنة، وبازدياد عمل الإجراءات والممارسات التي تؤهب المرضى الكبار لحدوث تجر ثم دم (القثاطر البولية التناسلية،القثاطر الوريدية، ومجازات التحال الدموي). تعد داء القلب الرثوية حالياً عاملاً مؤهباً في أقل من 25٪ من المرضى المصابين بالتهاب الشغاف الخمجي، يوجد لدى حوالي 15٪ من المرضى أمراض قلبية ولادية (ماعدا انسدال الصمام التاجي). وتختلف القابلية بحدوث التهاب شغاف خمجي بحسب الآفة الخلقية، فمثلاً يعد خمج الصمام ثنائي الشرف الأبهري مسؤولاً عن خمس حالات التهاب الشغاف الخمجي التي تحدث لدى الأشخاص الأكبر من 60 سنة. في حين أن العيب الحاجزي الأذيني الثانوي نادراً ما يُصاب بالخمج. يترافق انسداد الصمام التاجي مع أكثر من ثلث حالات التهاب الشغاف على الصمام التاجي. يملك مدمنوا المخدرات الوريدية قابلة مميزة للإصابة بالتهاب خمجي في شغاف الصمام مثلث الشرف في حين يكون خمج الصمام الأبهري أو التاجي أقل شيوعا. بينما يملك مرضى الصمامات البديلة خطر الإصابة بالتهاب شغاف خمجي على مدى الحياة بنسبة 5-10٪.

### الآلية الإمراضية

يحدث التهاب الشغاف عند دخول الجراثيم إلى الجريان الدموي من مصدر فموي أو أي مصدر آخر واستقرارها على الصمامات القلبية التي تحمل مسبقاً خثرات الصفيحات . الليفين كنتيجة لتخريب صمامي سابق أو اضطراب الجريان الدموي. يكون حدوث تجرثم الدم مرتفعاً جداً بعد قلع الأسنان (18 إلى 85٪) أو الجراحة القلبية(32-88٪) لكنها تكون كبيرة أيضاً بعد النشاطات اليومية مثل تفريش الأسنان (0 إلى 26٪) ومضغ السكاكر (17- 51٪). إن قابلية بعض المتعضيات للالتصاق بخثرات الصفيحات - الليفين من خلال إنتاج الديكستران خارج الخلوي الذي تنتجه بعض ذراري العقديات، تعزز حدوث التهاب شفاف خمجي بعد تجرثم الدم الناجم عن هذه المتعضيات. يتحدد توضع الخمج جزئياً حسب إنتاج الجريان المضطرب مع احتمال أكبر لحدوث الخمج في الجانب أيسر أكثر منه في الجانب الأيمن باستثناء ما يحدث لدى مدمني المخدرات. تشاهد تنبتات عادة على سطح الصمام باتجاه الحجرة الأقل ضغطاً(يعني السطح الأذيني للصمام التاجي) وهو ملجأ نسبي لتوضع الجراثيم بعيداً عن جزئي من الجريان الدموي السريع. تتطور أحياناً " آفات التيار" في بؤر يضرب فيها التيار المندفع (القالس) جدار القلب أو الحبال الوترية تتكاثر الجراثيم بحرية عندما يبدأ الخمج ضمن الصدوع الموجودة في التنبتات المتنامية حيث تكون محمية في هذا المكان عديم التوعية نسبياً من العوامل المثلية القاتلة للجراثيم والكريات البيض.

يمكن أن يسبب الخمج تمزقاً في النسيج الصمامي نفسه أو في بناه الحبلية مؤدياً إلى قلس صمامي حاد أوتدريجي مع قصور قلب احتقاني تال. يمكن أن تصبح بعض التنبتات الجرثومية.(مثل *العنقوديات المذهبة*، أنواع *المستدميات*) أو الفطرية ذات الفوعة، ضخمة لدرجة كافية لسد فتحة الصمام أو بوليد صمة كبيرة، قد تحدث أم دم جيب فالسالفا وقد تتمزق إلى داخل الفراغ التاموري. يمكن أن يتأثر الجهاز الناقل بخراج حلقة الصمام أو خراج عضلة القلب. يمكن أن يغزو الخمج الحجاب بين البطينين مؤدياً إلى خراجات داخل العضلة القلبية أو تمزق حجابي يمكن أن يخرب أيضاً الجهاز الناقل للقلب. يمكن أن تحدث الصمامات الإنتانية الجهازية في التهاب الشغاف في الجانب الأيسر، ويمكن أن تحدث الصمامات الإنتانية الرئوية في التهاب الشغاف في الجانب الأيمن.

## التظاهرات السريرية

تصبح بعض حالات التهاب الشغاف الناتجة عن العقديات الفموية واضحة سريرياً خلال أسبوعين من بدء الحوادث مثل قلع الأسنان. إلا آن التشخيص يتأخر عادة 4-5 أسابيع إضافة أو أكثر بسبب نقص الأعراض. وإذا كانت المتعضية المسؤولة بطيئة النمو وتؤدي لحدوث متلازمات خفية قد تكون الأعراض متطاولة كثيراً (6 أشهر أو أكثر) قبل تأكيد التشخيص. ترتبط أعراض وعلامات التهاب الشغاف الخمجي مع الخمج الجهازي، الصمات (الدقيقة أو الإنتانية)، البؤر الخمجية

الانتقالية، قصور القلب الاحتقاني، الآفات المرافقة للمقعد المناعي. تكون أكثر الشكاوى شيوعاً لدى مريض مصاب بالتهاب الشغاف الخمجي هي الحمى، القشعريرة، الضعف، التعرق الليلي،الزلة التنفسية، انعدام الشهية، وفقد الوزن. تتطور الأعراض الهيكلية العضلية في النصف المرضى تقريباً ويمكن أن تسيطر على الصورة السريرية. تتواجد الحمى في 90٪ من المرضى. وتكون الحمى غالباً تقريباً في المرضى المسنين أو المرضى المضعفين أو في حالة قصور القلب الاحتقاني الباطن أو سوء الوظيفة الكلوية أو الكبدية أو المعالجة السابقة بالصادات. تكون النفخات القلبية شائعة (85٪) ويوجد التغير في النفخة (5٪ - 10٪) والنفخات القلبية الجديدة عند ملاحظتها. بتشخيص التهاب الشغاف الخمجي، يحدث قصور القلب الاحتقاني في التهاب الشغاف الذي يصيب الصمام الأبهري أو التاجي في ثلثي المرضى تقريباً ويمكن أن يحدث بشكل سريع جداً في حالة انبثاق الصمام أو تمزق الحبال الوترية. تحدث واحدة على الأقل من التظاهرات المحيطة لالتهاب الشغاف في نصف المرضى (الجدول 99-1). تكون ضخامة الطحال (25٪-60٪) التبقرط (10٪-15٪) أكثر احتمالاً عندما تكون الأعراض أطول.

تختلف المتلازمة السريرية لالتهاب الشغاف الخمجي لدى مدمني المخدرات الوريدية. تكون أخماج الصمام مثلث الشرف أكثر شيوعاً ويمكن أن يعود هذا لتندب الصمام ثلاثي الشرف بسبب المادة الجزيئية المحقونة. يتظاهر المرضى غالباً بحمى وقشعريرة لكنهم يمكن أن يتظاهروا بألم صدر جنبي ناجم عن الصمات الرئوية الإنتانية. يمكن أن يشاهد ارتشاحات مستديرة متكهفة في صورة الصدر الشعاعية. تتركز البؤر الخمجية بشكل أولي في الأوعية الدموية ولكن السعال لا يحدث إلا بعد أن تتفتح هذه البؤر إلى الجهاز القصبي. ويكون السعال منتجاً للدم أو القشع القيحي.

يمكن أن تسبب الصمات الجهازية الخطيرة المترافقة مع خمج الصمام الأبهري أو التاجي موجودات مثيرة في الوقت الذي تتقنع فيه الطبيعة الجهازية لالتهاب الشغاف الخمجي. يمكن أن تؤدي الصمة في الشريان الطحالي إلى ألم في الربع العلوي الأيسر ينتشر أحياناً إلى الكتف الأيسر إضافة إلى احتكاكات و/أو انضباب جنبي أيسر. تعد الشرايين الكلوية، الإكليلية، والمساريقية أماكن شائعة للصمات الهامة سريرياً.

تحدث التظاهرات العصبية في ثلث المرضى المصابين بالتهاب شغاف خمجي. تعد صمة الجملة العصبية المركزية واحدة من المضاعفات الأكثر خطورة لالتهاب الشغاف الخمجي، لأنها تؤدي غالباً إلى عجز عصبي معقد وغير عكوس. يجب أخذ التهاب الشغاف الخمجي بعين الاعتبار دوماً في التشخيص التفريقي للسكتة في البالغين الشباب كذلك في جميع المرضى المصابين بآفة صمامية. ويمكن نسيان هذا التشخيص بسهولة عندما تكون العلامات والأعراض العصبية هي التظاهرات الرئيسية في التهاب الشغاف الخمجي كما يحدث في 10٪ من الحالات تقريباً. قد يشكوا المرضى المصابين بالتهاب شغاف خمجي من صداع أو تحدث لديهم نوبات صرعية. لا يكون التفسير الفيزيولوجي المرضي لهذه الأعراض واضحاً دوماً.إضافة لذلك قد تحدث السكتة بسبب الانسداد الوعائي بالصمات المخموجة أو اعتلال الدماغ السمي الذي يحاكي النفاس والتهاب الدماغ والسحايا. لايكون التهاب السحايا العقيم أو التهاب الدماغ والسحايا العقيم المشاهدين في المرضى المصابين بالتهاب الشغاف الخمجي سهل التمييز عن الأسباب الفيروسية أو الأسباب الأخرى لمتلازمات مشابهة.

تعتمد نتائج الصمات على مكان الانغراز والعامل الممرض الجرثومي. يمكن أن تكون المتلازمات السريرية الناجمة عن صمات الجملة العصبية المركزية أكثر وضوحاً. تسبب المتعضيات مثل *العقديات المخضرة* بدئياً متلازمة ناجمة بالكامل عن الانسداد الوعائي، إلا أن التخريب الحاصل في الوعاء الدموي يمكن أن يؤدي إلى تشكيل أم دم فطرية يمكن أن تنزف أو تنفجر في وقت آخر. يمكن أن يحدث انصراف أمهات الدم بعد المعالجة بالصادات. غير أنه في العديد من المرضى يكون اللقط الجراحي ضرورياً للوقاية من النزف المتكرر. يجب التفكير بأمهات الدم المفردة في المناطق التي يمكن الوصول إليها لإجراء لقط جراحي مباشر. وبالعكس تؤدي *العنقوديات المذهبة* إلى خمج متطور يمتد من مكان الصمة ويكون خراج الدماغ والتهاب السحايا القيحي عواقب شائعة.

يمكن أن تكون الكلية مكاناً لتشكيل الخراج أو الاحتشاءات المتعددة أو التهاب الكبيبات والكلية بالمعقدات المناعية. عندما يتطور سوء الوظيفة الكلوية خلال المعالجة بالصادات فإن السمية الدوائية تصبح اعتباراً جدياً إضافياً.

## الموجودات المخبرية

تحدث الاضطرابات المخبرية اللانوعية في التهاب الشغاف الخمجي وتعكس العملية الخمجية المزمنة وهي تتضمن فقر الدم، قلة

**الجدول 99-1. التظاهرات المحيطية لالتهاب الشغاف الخمجي (IE)**

| الموجودة السريرية (معدل الحدوث) | الآلية الإمراضية | المتعضيات الأكثر شيوعاً |
|---|---|---|
| الحبرات(20-40٪) (آفات حمراء غير شاحبة في مجموعات على الملتحمة والمخاطية الفموية والحنك والأطراف) | التهاب أوعية أو صمات | العقديات، العنقوديات |
| النزف المتشظية(15٪) (نزوف خطية حمراء بنية تشير غالباً لالتهاب الشغاف الخمجي عندما توجد في السرير الظفري الداني) | التهاب أوعية أوصمات | العنقوديات،العقديات |
| عقد أوسلر(10-25٪) عقديات مؤلمة 2-5كم على راحة أصابع اليدين أو القدمين. | التهاب أوعية | العقديات |
| آفات جان واي (<10٪) (لويحات بقعية حمراء أو نزفية غيرمؤلمة على الراحتين أو الأخمصين). | صمات | العنقوديات |
| بقع روث (<5٪) (آفات بيضوية شاحبة في الشبكية محاطة بالنزف) | التهاب أوعية | العقديات |

الجدول 99-2. تكرار المتعضيات الخامجة في التهاب الشغاف

| الصمام الأصلي (٪) | | التهاب الشغاف على الصمام البديل (٪) | مبكر | متأخر | التهاب الشغاف في IVDU (٪) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| العقديات | ٪50 | العنقوديات سلبية الكواغيولاز | 33 | 29 | العنقوديات المذهبة | 60 |
| المكورات المعوية | ٪10 | العنقوديات المذهبة | 15 | 11 | العقديات | 13 |
| *العنقوديات المذهبة* | ٪20 | العصيات سلبية الغرام | 17 | 11 | العصيات سلبيه الغرام | 8 |
| HACEK | ٪5 | الفطور | 13 | 5 | المكورات المعوية | 7 |
| الزرع سلبي | ٪5 | العقديات | 9 | 36 | الفطور | 5 |
| | | شبه الخناقيات | 9 | 3 | جراثيم معددة | 5 |
| | | | | | سلبية الزرع | 5 |

HACEK= المستدميات، العصيات الشمعية، الجراثيم القلبية، الاكينيللا. IVDU = مدمني المخدرات الوردية.

الشبكيات، ازدياد سرعة تثفل الكريات الحمر، فرط الغلوبولينات غاما، المعقدات المناعية الجائلة والاختبارات المصلية الإيجابية الكاذبة للإفرنجي، والعامل الرثواني. قد يكون وجود العامل الرثواني دليلاً مفيداً على التشخيص لدى المرضى المصابين بالتهاب شغاف سلبي الزرع. يظهر فحص البول عادة بيلة بروتينية (50-60٪) وبيلة دموية مجهرية (30-50٪). يعد وجود أسطوانات الكريات الحمر مؤشراً على التهاب الكبب والكلية بالمعقدات المناعية. يجب أن يوجه وجود مكورات إيجابية الغرام في البول لدى مريض مع بيلة دموية مجهرية الانتباه إلى احتمال حدوث التهاب شغاف خمجي.

يكون تجرثم الدم في التهاب الشغاف الخمجي مستمراً وخفيفاً (غالباً 1-100جرثومة /مل في الحالات تحت الحادة). وهكذا تكون جميع الزروع في معظم الحالات إيجابية. يجب الحصول على3 مجموعات لزرع الدم في التهاب الشغاف الخمجي الحاد خلال 24 ساعة، الأولى من القبول في المشفى. لكن في التهاب الشغاف الخمجي الحاد يجب الحصول على زرع الدم بصورة أسرع (خلال 60-90 د) ويجب وضع المريض على الصادات المناسبة بأسرع ما يمكن. يكون الحصول على زرعين أو 3 زروع إضافية أمراً مهماً إذا كان المريض قد تلقى معالجة بالصادات في الأسابيع 1-2 السابقة وإذا كان تزروع الدم الأولية سلبية خلال 48-72 ساعة. يمكن أن يكون الزرع سلبياً في 5٪-10٪ من المرضى المشخصين سريرياً بالتهاب شغاف خمجي وهذا يكون عادة بسبب المعالجة السابقة بالصادات.

يعتبر الإيكو القلبي عبر المري مفيداً جداً لتحديد التبتات في التهاب الشغاف. يوجد لدى الغالبية العظمى (75 إلى 95٪) للمرضى المصابين بالتهاب شغاف تبتات صمامية يمكن إظهارها بواسطة الإيكو القلبي عبر المري. وبوجود حساسية عالية كهذه يجب تفسير هذا الاختبار ذو الحساسية العالية بعناية وخاصة لدى المرضى المزروع لهم صمامات بديلة لأن بعض الصور غير النوعية على الإيكو قد تفسر خطأ على أنها تبتات. يؤمن الإيكو القلبي عبر المري أيضاً رؤية واضحة للخراجات في حلقة الصمام.ويمكن أن يكون مفيداً في تحديد الحالات الصعبة التي تحتاج إلى جراحة. يمكن أن يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي MRI للقلب بشكل مشابه للخراجات ضمن العضلة القلبية أو الحجاب بين البطينين أو في حلقة الصمام.

## التشخيص التفريقي

يوضع تشخيص التهاب الشغاف الخمجي عادة بقوة بناء على الموجودات السريرية ونتائج زرع الدم. في بعض الحالات قد يكون التفريق بين التهاب الشغاف الخمجي وتجرثم الدم الناجم عن التهاب الشغاف صعباً. بسبب كون تجرثم مستمراً عادة في التهاب الشغاف الخمجي ومتقطعاً في تجرثمات الدم الأخرى، تكون نسبة زروع الدم الإيجابية مفيدة في التمييز بين الحالتين. يظهر الجدول 99-2 العوامل المسببة الأكثر شيوعاً لالتهاب الشغاف الخمجي. في خمج العقديات يكو لتحديد نوع معزولات زرع الدم أن يعطي دليلاً مادياً مع أو ضد خمج صمامات القلب (الجدول 99-3). يمكن أن تكون هوية المتعضية المسببة مفيدة للجراثيم الأخرى أيضاً، حيث تكون نسبة تجرثمات الدم الناجمة عن التهاب الشغاف الخمجي إلى تلك غير الناجمة عنه تقريباً 1:1 بالنسبة *للعنقوديات المذهبة*، 1:7 بالنسبة للعقديات المجموعة B و1 : 200 بالنسبة *للايشريشيا الكولونية*.

يترافق تجرثم الدم *بالعقديات البقرية* والتهاب الشغاف الخمجي غالباً (<30٪) مع سرطانات الكولون أو البوليبات. يتطلب عزل هذه المتعضيات تقييماً شاملاً للسبيل الهضمي السفلي حيث يمكن أن يتظاهر البالغ الشاب بالسكتة أو ذات الرئة أو التهاب السحايا. ويمكن أن يتظاهر المرضى المسنون بتخليط أو ببساطة بتعب أودعث بدون حمى.

الجدول 99-3. التكرار النسبي لالتهاب الشغاف الخمجي (IE) وتجرثمات الدم N-IE بدون التهاب الشغاف في العقديات المتنوعة

| الأنواع | NON-IE: IE |
|---|---|
| العقديات الطافرة | 1:14 |
| العقديات البقرية | 1:6 |
| العقديات البرازية | 1:1 |
| العقديات المجموعة B | 7:1 |
| العقديات المجموعة A | 32:1 |

وبذلك فإن الشك بالتهاب الشغاف الخمجي يجب أن يكون مرتفعاً ويجب الحصول على زروع دم ضمن هذه الشروط المتوعة وخاصة إذا كان استعمال الصادات متوقعاً.

تنشأ المشكلات الرئيسية في التشخيص إذا تم إعطاء الصادات قبل زرع الدم أو إذا كانت زروع الدم سلبية. يجب أن تجرى محاولات زرع المتعضية بطيئة النمو متضمنة تلك المتطلبات الخاصة للتغذية بعد مشورة طبيب مخبر الأحياء الدقيقة. يشمل التشخيص التفريقي لالتهاب الشغاف سلبي الزرع كلاً من الحمى الرثوية الحادة والصمات الرئوية المتعددة والورم المخاطي الأذيني والتهاب الشغاف الخثري اللاجرثومي. يحدث التهاب الشغاف الخثري اللاجرثومي (والذي يسمى أحياناً التهاب الشغاف الدنفي) في المرضى المصابين بنقص وزن خطير سواء كانت ناجمة عن خباثات أو أي حالة أخرى. أيضاً يمكن أن يطور المرضى المصابون بالذئبة الحمامية الجهازية تبتات صمامية عقيمة تدعى آفات Libman-sacks على السطح السفلي للوريقات الصمامية. يجب أخذ هذا التشخيص بعين الاعتبار ونفيه إن كان ممكناً قبل البدء بالخطة العلاجية الطويلة لالتهاب الشغاف سلبي الزرع المفترض. وكما ذكر سابقاً فإن غياب التبتات على الإيكو القلبي عبر المري يجعل تشخيص التهاب الشغاف مستبعداً.

## المعالجة والنتيجة

تتحدد نتيجة التهاب الشغاف من خلال امتداد التخرب الصمامي، حجم وهشاشة التبتات، وجود و مكان توضع الصمات واختيار الصادات. وتتأثر هذه العوامل بدورها بطبيعة المتعضية المسببة والتأخر في التشخيص. إن هدف المعالجة بالصادات هو إيقاف التخرب الصمامي الزائد وشفاء الخمج يمكن أن تكون الجراحة ضرورية لتحقيق استقرار الحركية الدموية أو الوقاية من الصمات أو السيطرة على الخمج المقاوم للدواء.

يجب انتقاء الصادات بناء على الحالة السريرية (الجدولين 99-4 وَ 99-5) وإعطاؤها حالما يتم الحصول على زرع الدم إذا كان احتمال تشخيص التهاب الشغاف الخمجي قوياً جداً. ويوحي السير المرضي بوجود تخرب صمامي فعال أوصمات جهازية. يمكن تعديل الصادات لاحقاً بناء على معطيات الزرع والتحسس.

### الصادات

لقد تم تأييد العديد من المشاركات المختلفة لمعالجة التهاب الشغاف الخمجي الناجم عن كل متعضية ممرضة. لأن القليل من هذه المشاركات أخضعت لاختبارات المقارنة القانونية فإن اختيار الأدوية والجرعات ومدة الإعطاء يكون تجريبياً نوعاً ما. وبشكل مشابه فإنه على الرغم من استخدام الاختبارات المخبرية المعقدة مثل فعالية المصل القاتلة للجراثيم في مراقبة وتعديل المشاركات الدوائية إلا أنه لم يتم توحيدها أو التحقق من صحتها بالشكل الملائم ورغم ذلك يجب أن تكون كل مشاركة قادرة على قتل الجراثيم المرضة المسببة بفعالية ويجب أن تعطى لمدة كافية 4-6 أسابيع في التهاب الشغاف بالجانب الأيسر، وذلك بهدف تعقيم الصمامات القلبية المصابة.

تكون معظم ذراري *العقديات المخضرة* والعقديات اللامعوية المجموعة D مثل *العقديات البقرية* حساسة جداً للبنسلين. إن لتركيز البنسلين الأقل من 0.1 مكروغرام/مل تثبط نمو مثل هذه المتعضيات

الجدول 99-4. متلازمات توحي بالجراثيم النوعية المسببة لالتهاب الشغاف الخمجي

| |
|---|
| سير كليل (تحت حاد) |
| *العقديات المخضرة* |
| *العقديات البقرية* |
| *العقديات البرازية* |
| *العصيات سلبية الغرام الصعبة* |
| سيرهجومي (حاد) |
| *العنقوديات المذهبة* |
| *العقديات الرئوية* |
| *العقديات المقيحة* |
| *النايسرية البنية* |
| مستخدمي الأدوية |
| *العنقوديات المذهبة* |
| *الزوائف الزنجارية* |
| *العقديات البرازية* |
| *أنواع المبيضات* |
| *أنواع العصيات* |
| الصمات الكبيرة المتكررة |
| *أنواع المستدميات* |
| *أنواع العصوانيات* |
| *أنواع المبيضات* |

الجدول 99-5 معالجة التهاب الشغاف*

| | |
|---|---|
| *العنقوديات المذهبة* | النافسلين أو السيفازولين أو الفانكومايسين ± الجنتامايسين |
| *العقديات الرئوية* | البنسلين G/أمبيسلين |
| *العقديات المخضرة، العقديات البقرية* | بنسلين G/أمبيسلين ± جنتامايسين |
| *المكورات المعوية* | بنسلين G) أمبيسلين + جنتامايسين |
| متعضيات *HACEK* | أمبسلين+جنتامايسين أو سيفترياكسون |
| *الفطرية* | أمفوتريسين B + الجراحة |
| *الزوائف* | البنسليات المضادة للزوائف (مثل التيكارسلين) + التوبرامايسين. |

*راجع النص من أجل التفاصيل، المعالجة الفردية تكون بناء على نتائج التحسس دوماً. PCNG: البنسلين G، HACEK= المستدميات، الجراثيم الشعية، الجراثيم القلبية، الايكينيلا، الكينغيلا

وهو تموت في تراكيز مماثلة لهذا التركيز من البنسلين. لقد طرحت العديد من المشاركات الدوائية للصادات بهدف معالجة هذا النمط من التهاب الشغاف الخمجي وقد ظهر أن العديد منها فعال كفاية. يكون البنسلين المائي G 12 مليون وحدة /يوم وريدياً لمدة 4 أسابيع في جميع المرضى غالباً وكذلك تكون المعالجة بالبنسلين G والجنتامايسين لمدة أسبوعين في المرضى الأصغر سناً المصابين بداء غير مختلط. يمكن إعطاء بعض الخطط العلاجية بالصادات بناء على أسس خارج مشفوية للمرضى المستقرين وذوي الخطورة القليلة لحدوث المضاعفات.

تكون معالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية والتهاب الشغاف الناجم عن العقديات المقاومة للبنسلين الأخرى أقل إرضاء وذلك بسبب النكس المتكرر والإماتة العالية. تضم المشاركة الموصى بها البنسلين

المائي G الوريدي 20 مليون وحدة /يوم بالإضافة إلى الجنتامايسين الوريدي 3مع/كغ/يوم. تترافق هذه الجرعة المنخفضة نسبياً للأمينو غليكونزيدات مع حدوث أقل للسمية الكلوية. يجب تعديل جرعة الأمينوغليكوزيد تبعاً لمستويات المصل المقاسة والفعالية القاتلة للجراثيم في المصل.

على الرغم من عدم إثبات قيمة تحديد الفعالية القاتلة للجراثيم المصلية بعد، إلا أن معظم الخبراء يعتمدون عليها كدليل عام على كفاية المشاركات الدوائية بالصادات في التهاب الشغاف بالمكورات المعوية، تعتبر المشاركة الدوائية كافية لمعالجة التهاب الشغاف الخمجي إذا كانت الفعالية المصلية القاتلة للجراثيم موجودة عند التخفيف 1:8 أو أكثر. بالنظر إلى التكرار العالي للنكس يجب متابعة المعالجة الدوائية لخمج المكورات المعوية حتى 6 أسابيع. كذلك يجب معالجة التهاب الشغاف سلبي الزرع بشكل مشابه.

يجب معالجة التهاب الشغاف *بالعنقوديات المذهبة* بالنافسلين الوريدي 12 غ/يوم. إلا إذا كانت العزولات حساسة للبنسلينن، وفي هذه الحالات يُعطى البنسلين 2لمليون وحدة /يوم كمعالجة مختارة. تتطلب الأخماج بأنواع *العنقوديات المقاومة* للميتسلين استمال الفانكومايسين. وتعمل إضافة الأمينو غلكوزيدات زوال الجراثيم ولذلك فهي مستطبة. عندما تتم السيطرة على الإنتان يجب إيقاف الأمينوغليكوزيدات. تكون فترة المعالجة بالصادات لالتهاب الشغاف بالعنقوديات في الصمام التاجي أو الأبهري، أسابيع على الأقل.

إذا كان المريض مصاباً بالتهاب شغاف خمجي بالعقديات أو العنقوديات مع قصة خطيرة للتحسس للبنسلين فإنه يمكن إعطاء الفانكوميسين كبديل للبنسلين. وعند المرضى المعرضين لخطر حدوث مضاعفات يمكن التفكير بإزالة التحسس للبنسلين.

يشكل التهاب الشغاف *بالزوائف* مشكلة خاصة لدى المدمنين على المخدرات الوريدية. يجب البدء بالمعالجة بالتوبرامايسين 8 مغ/كغ/يوم وريدياً إضافة إلى أحد البنسلينات واسعة الطيف مثل التيكار سلين 3 غ وريدياً كل 4 ساعات. لقد حسنت الجرعات العالية غير الإعتيادية للامينو غليكوزايدات نتيجة المعالجة الدوائية لأخماج *الزوائف* في الصمام ثلاثي الشرف مع سمية كلوية قليلة مدهشة. إلاأن أخماج *الزوائف الزنجارية* في الجانب الأيسر تتطلب غالباً الجراحة كي تشفى. ومن الأهمية بشكل خاص قياس مستويات الدواء المصلية وتعديل الجرعات بالشكل الملائم عندما تستخدم الأمينو غليكوزيدات. يمكن أن تكون الكينولونات ذات قيمة في المعالجة المشاركة بالصادات لالتهاب الشغاف *بالزوائف* إلا أن الخبرة بهذه الأدوية قليلة جداً

يكون التهاب الشغاف الفطري معنداً على الصادات ويتطلب الجراحة بهدف المعالجة. يعطى الامفوتريسين B عادة لمثل هؤلاء المرضى ولكنه ليس شافياً.

### الجراحة

تحتاج استطبابات الجراحة الباكرة في التهاب الشغاف الخمجي للتفنيد والصياغة والمناقشة مع جراح قلبية. يعد الخمج المعند استطباباً واضحاً للجراحة، وكما هو ملاحظ نجد أن الجراحة مطلوب في التهاب الشغاف الخمجي الناجم عن بعض المتعضيات. استمرار تجرثم الدم لمدة أطول من 7-10 أيام على الرغم من إعطاء الصادات المناسبة. يعكس عادة الامتداد جانب الصمامي للخمج مع تطور خراج حلقة الصمام أو خراجات العضلة القلبية. ولا يكون الشفاء السريري محتملاً في هذه الظروف. يكون مدمنوا المخدرات الوريدية أكثر احتمالاً لحدوث التهاب شغاف خمجي ناجم عن متعضيات معندة على المعالجة الدوائية (مثل أنواع *الزوائف*. الفطور). يمكن أن يكون التهاب شغاف الصمام مثلث الشرف المعند سهل التدبير من خلال تنظيف الصمام أو الاستئصال بدون وضع مباشر لصمام بديل. إلا أن استئصال الصمام يمكن أن يترافق ببدء متأخر لقصور قلب إحتقاني أيمن.

تكون الحمى المديدة غير شائعة عند المرضى الخاضعين لمعالجة التهاب الشغاف ويجب أن يعاملوا تلقائياً على أنهم مصابون بخمج معند. وفي الواقع يبقى 15٪ من المرضى محمومين لأكثر من أسبوعين ولاتعد الحمى المديدة استطباباً مستقلاً للجراحة وخاصة إذا كان التهاب الشغاف في الصمام مثلث الشرف مختلطاً بصمات رئوية إنتاجية متعددة مع ذات رئة منخرة. يكون إقلاع الحرارة المتأخر شائعاً أيضاً على الرغم من المعالجة المناسبة بالصادات. في التهاب الشغاف الناجم عن *العنقوديات المذهبة* والجراثيم المعوية.

يعد قصور القلب الاحتقاني المعند على المعالجة الدوائية الاستطباب الأكثر شيوعاً للجراحة القلبية الباكرة. قد يكون امتداد خلل وظيفية الصمام صعب القياس سريرياً وخاصة عند المرضى المصابين بقلس أبهري حاد. في غياب التوسع البطيني المعاوض يمكن للعلامات السريرية التقليدية المترافقة مع قلس الأبهري مثل ازدياد الضغط النبضي ( Wide pluse pressure ) أن لا تكون موجودة. يمكن أن يكون إيكو القلب والتنظير الومضائي و القثطرة القلبية ضرورية لتقييم مدى القلس الأبهري في بعض الحالات. ولكن عندما يتطور قصور القلب الاحتقاني لدى مريض مصاب بالتهاب شغاف انتاني *بالعنقوديات المذهبة* يكون تخرب الصمام الأبهري عادة واسعاً ويتطلب جراحة باكرة. ويكون تأخير الجراحة بهدف إطالة مدة المعالجة بالصادات غير ملائم أبداً إذا كان المريض يملك حركية دموية غير مستقرة أو إن يطابق معايير أخرى للمداخلة الجراحية. نادراً ما يحدث التهاب شغاف الصمام القلبي البديل(PVE) بعد تبديل الصمام بسبب التهاب الشغاف الخمجي كما أن نسبة حدوثه لا تتأثر بمدة المعالجة بالصادات قبل الجراحية.

تعد الصمات الجهازية الكبيرة المتكررة استطباباً آخر للجراحة. إذا بقيت الوظيفة الصمامية محفوظة فإنه يمكن أحياناً إزالة التنبتات بدون استبدال الصمام. تعتبر الحزاجات الحجابية، على الرغم من صعوبة تمييزها سريرياً غالباً، وأمهات دم جيب فالسالفا استطبابات مطلقة للجراحة.

## التهاب شغاف الصمام البديل

يضاعف التهاب شغاف الصمام البديل حوالي 3٪ من حالات استبدال صمام القلب. لقد تم تحديد متلازمتين سريريتين مفترقتين. يحدث PVE الباكر خلايا 60 يوماً من الجراحة وينجم غالباً عن العنقوديات البشرية أو العصيات المعوية سلبية الغرام أو العنقوديات المذهبة أو شبه الخناقيات. يمكن أن يكون الصمام البديل قد تلوث في وقت الجراحة أو أن الجراثيم انزرعت فيه أثناء تجرثم الدم من أماكن خارج قلبية (قنية وريدية، قثطرة بولية مثانية مديدة، خمج الجروح، ذات الرئة). بالإضافة إلى تشكل التنبتات التي قد تكون كبيرة تماماً وتسبب الانسداد وخاصة انسداد الصمام التاجي البديل، يسبب الانتشار

المحيطي للخمج غالباً حدوث تفتح (تفلق) وتسرب جانب صمامي في مكـان الصمـام الأبـهري البديـل. تسـتطب مشـاركة الفانكومايسـين الوريـدي 2غ بـاليوم والتوبرامايسـين الوريـدي 3-5 ملـغ/اليـوم مـع الريفامبين الفموي 600 ملغ/يوم لمعالجة *العنقوديات البشروية*. يجب معالجة الأخماج الأخرى بمشاركات صادات قاتلة للجراثيم متآزرة بناء على اختبار التحسس في الزجاج. تعد الجراحة إجبارية في حال وجود قصور قلب احتقاني معتدل إلى شديد.

يبقى معدل الوفيات بسبب PVE الباكر مرتفعاً. يكون PVE المتأخرة ناجماً بشكل كبير عن تجرثم الدم *بالعقديات المخضرة*، مكان فموي حيث تنزرع ضمن السطح الصمامي الذي أعيد تبطينه. يكون المعالجة بالبنسلين المائي وريدياً 12-20 مليون وحدة/يوم بالإضافة إلى التوبرامايسين الوريدي 3-5 ملغ/كغ/يوم. مناسبة يكون إنذار الشفاء بالمعالجة بالصادات فقط أحسن في المرضى المخموجين بعقديات حساسة للبيسلين. يعد قصور القلب الاحتقاني المتوسط إلى الشديد الاستطباب الرئيسي للجراحة. ويكون معدل الوفيات في PVE المتأخر 40٪ تقريباً.

## الوقاية من التهاب الشغاف الخمجي

يكون المرضى المصابون بآفات قلبية صمامية أبهرية أو تاجية أو زرع لهم صمام بديل، معرضين لخطر كبير نسبياً لتطور التهاب شغاف خمجي. يعتبر انسدال الصمام التاجي المترافق مع نفخة انقباضية عامل خطورة آخر. لم يتم التأكد بشكل موثوق من قيمة الوقاية بالصادات أو المشاركات المثالية في هذه المعالجة. يظهر الجدول 99-6 المرضى المعرضين لخطر حدوث التهاب شغاف ويظهر الجدول 99-7 الإجراءات التي تعطى فيها الوقاية كما يظهر الجدولان 99-8 وَ 99-9 المشاركات الدوائية المناسبة للصادات الوقائية.

أصبح إعطاء الصادات مقبولاً في الممارسة الطبية للمرضى الذين يخضعون لجراحة قلب مفتوح، والتي تشمل استبدال الصمام. إن إعطاء السيفازولين الوريدي 2غ عند بدء التخدير وتكراره بعد 8 ساعات وبعد 16 ساعة أو الفانكومايسين الوريدي 1.0غ عند البدء وَ 0.5غ بعد 8 ساعات وبعد 16 ساعة يعتبر معالجة مناسبة.

إن كلاً من الإجراءات التشخيصية القلبية (القثطرة) ووضع ناظم الخطى Pacemaker ومجازة الشريان الإكليلي لا تمثل خطراً كافياً لتبرير استعمال الصادات الوقائية لالتهاب الشغاف الخمجي أو التهاب الشغاف على صمام بديل.

**الجدول 99-6. الوقاية من التهاب الشغاف الخمجي**

| |
|---|
| الوقاية الموصى بها في بعض الإجراءات الخاصة: |
| *الفئة عالية الخطورة* |
| صمامات القلب البديلة. |
| التهاب شغاف سابق. |
| أمراض قلب ولادية مزرقة معقدة. |
| مجازات رئوية جهازية جراحية |
| *الفئة متوسطة الخطورة* |
| معظم شذوذات القلب الولادية الأخرى |
| سوء الوظيفة الصمامية المكتسب(مثل الإصابة القلبية الرثوية) |
| اعتلال العضلة القلبية الضخامي |
| انسدال الصمام التاجي مع قلس أو تثخن الوريقات |
| الوقاية غير الموصى بها: |
| انسدال الصمام التاجي بدون نفخة أو بدون قلس أو وريقات متوذمة على إيكو القلب |
| نفخات فيزيولوجية (وظيفة) |
| فتحة أذنية حاجزية ثانوية منعزلة. |
| فتحة أذنية حاجزية تحتاج للإصلاح الجراحي، فتحة حاجزية بين البطينين، بقاء القناة الشريانية (بعد 6 أشهر). |
| ناظمات الخطى القلبية ومانعات الرجفان |
| قصة حمى رثوية أو داء كاوازاكي بدون خلل وظيفية صمامي. |
| جراحة مجازات شرايين إكليلية سابقة. |

**الجدول 99-7 الإجراءات التي تتطلب وقاية بالصادات ضد التهاب الشغاف الخمجي**

| |
|---|
| **العمليات السنية التي تتضمن نزفاً هاماً من النسج الرخوة أو القاسية** |
| قلع الأسنان |
| العمليات حول الأسنان، |
| زرع غرسة (بديل) |
| وضع عصائب تحت لثة لكن ليس أقواس، |
| حقن التخدير الموضعي بين الأربطة، |
| التنظيف الوقائي للأسنان أو الغرسات عندما يتوقع حدوث النزف |
| **إجراءات السبيل التنفسي** |
| استئصال لوزات/ استئصال ناميات |
| الاجراءات الجراحية التي تتضمن المخاطية التنفسية |
| تنظير القصبات القاسي، |
| **إجراءات السبيل الهضمي** |
| المعالجة التصلبية للدوالي |
| توسيع التضيق المريئي |
| تنظير الطرق الصفراوي والبنكرياسية بالطرق الراجع في حالة الانسداد الصفراوي |
| جراحة القناة الصفراوية |
| الجراحات التي تتضمن المخاطية الهضمية |
| **إجراءات السبيل البولي التناسلي** |
| جراحة البروستات |
| تنظير المثانة |
| توسيع الأحليل |

**الجدول 99-8. المشاركات الوقائية الموصى بها في العمليات السنية، الفموية، التنفسية أو المريئية لدى المرضى المستعدين**

| |
|---|
| Amoxicillin 2غ قبل الإجراء بساعة |
| في حالة التحسس للبنسلين: كلنيدامايسين 600 مع قبل الإجراء بساعة، أو السيفاليكسين 2غ قبل الإجراء بساعة |

**الجدول 99-9. المشاركات الوقائية في العمليات البولية التناسلية والهضمية (باستثناء المري)**

*المرضى عالي الخطورة:* أمبيسلين 2 غ عضلياً أو وريدياً بالإضافة إلى الجنتامايسين 1.5 ملغ/كغ (لاتتجاوز 120 مغ) وريدياً أو عضلياً خلال 30 دقيقة من بدء العملية، وبعد 6 ساعات: أمبيسلين 1غ عضلياً أو وريدياً أو اموكسيسلين 1غ فموياً.

*المرضى العالي الخطورة المتحسسين للبنسلين:* الفانكومايسين 1غ بالوريد خلال 1-2 سا بالإضافة للجنتامايسين 1.5 مع/كغ ( لاتتجاوز 120 مع) بالعضل أو الوريد خلال 30 دقيقة من بدء العملية.

*المرضى ذوي الخطورة المتوسطة:* الأموكسيسلين 2غ قبل العملية بساعة أو الأمبيسلين 2غ بالعضل أو الوريد خلال 30 دقيقة من بدء العملية.

*المرضى متوسطي الخطورة الحساسين للبنسلين:* الفانكومايسين 1غ بالوريد خلال 1-2 ساعة قبل 30 دقيقة من بدء العمل الجراحي.

يجب تجنب تطبيق الأجهزة التي تترافق مع معدلات عالية للخمج وتجرثم الدم (القنيات الوريدية، القثاطر البولية الثانية المديدة) قدر الإمكان عند المرضى المشفويين ذوي الخطورة العالية لالتهاب شغاف خمجي، كما يجب معالجة الأخماج الوصفية الناشئة مباشرة وبلا هوادة.

## التهاب باطن الشريان الجرثومي والتهاب الأوردة القيحي

يتطور التهاب باطن الشريان الجرثومي عادة بواحدة من الآليات الثلاثة (1) يمكن تصالب الشرايين بالخمج وبالأخص التي تملك شذوذات باطنية، كنتيجة لتجرثم الدم العابر، (2) يمكن أن تؤدي الصمات الإنتانية أثناء سير التهاب الشغاف الخمجي إلى أمهات دم فطرية، (3) قد تصاب الأوعية الدموية بالخمج بالامتداد المباشر من البؤر المعدية أو الرضوض.

يكون التظاهرة الإنتانية مميزة لالتهاب باطن الشريان الناتج عن متعضيات مثل *العنقوديات المذهبة*. إضافة إلى أن الإنتان وهو المشكلة الرئيسية في التهاب باطن الشريان يكون نزفياً. يتطور لدى 3-4٪ من المرضى المصابين بالتهاب شغاف أمهات دم فطرية داخل قحفية. تتوضع أمهات الدم الفطرية في التهاب الشغاف الخمجي بشكل نموذجي في المحيط وفي توزع الشريان المخي المتوسط. يمكن أن تعلن البؤر الاختلاجية أو العلاقات العصبية البؤرية أو التهاب السحايا العقيم عن وجود تمزق فاجع في أمهات دم كهذه. وهكذا فإن هذه الموجودات الأولية تشير إلى الحاجة للتقييم بواسطة تصوير الأوعية كما يجب التفكير في إجراء مداخلات الجراحية العصبية في الآفات التي يمكن الوصول إليها.

يمكن أن يحدث خمج الصفائح العصيدية كاختلاط لتجرثم الدم وخصوصاً في المرضى المسنين المصابين بتجرثم دم ناجم عن أنواع *السالمونيلا*. يضاعف التهاب باطن الشريان الرضي مع حدوث أم دم كاذبة الحقن الشرياني للمخدرات المحظورة غالباً ونادراً ما يضاعف القثاطر الشريانية. تتطلب المعالجة غالباً تدابير مشتركة دوائية وجراحية ويجب أن يكون اختبار الصادات مبنياً على نتائج اختبارات التحسس في الزجاج.

يكون التهاب الوريد الخثري المقيح غالباً اختلاطاً لاستخدام القنيات البلاستيكية داخل الوريدية. يكون مرضى الحروق وخصوصاً الذين وصفت لهم قثطرة في الأطرف السفلية في خطر زائد. غالباً ما تكون القنيات الوريدية متروكة لمدة خمس أيام أو أكثر بشكل نموذجي ويكون الوريد غالباً متصلباً ومؤلماً ويكون الجلد المخيط حمامياً. يجب استنزاف الوريد لتحديد القيح كما يجب استئصال المناطق المصابة من الوريد إذا كان القيح موجوداً أو إذا استمر تجرثم الدم والحمى رغم المعالجة بالصادات. يجب أن يكون اختيار الصادات بحيث تؤمن تغطية معظم العوامل المرضة الشائعة وهي أنواع *العنقوديات* (الفانكومايسين 2 غ/يوم وريدياً) والجراثيم المعوية (الجنتامايسين 5 ملغ/كغ/يوم وريدياً) عندما يكون الخمج في القنية الوريدية مشكوكاً يجب إزالة القثطرة وتفريغ محتوى إنشين منها على صفائح آغار دموي يشير نمو أكثر من 15 مستعمرة إلى وجود الخمج (راجع الفصل 105 أيضاً).

يمكن الوقاية من التهاب الوريد القيحي. يجب أن تدخل القنيات الوريدية المحيطية ضمن شروط عقيمة وتبدل كل 72ساعة على الأقل من قبل طاقم مؤهل بشكل جيد.

### آفاق مستقبلية

- التكرار refinement في تقنيات التصوير من أجل تشخيص وتدبير التهاب الشغاف الخمجي (E) ومضاعفاته.

الفصل 100

# أخمـــــاج الجلـــــد والأنســـــجة الرخـــــوة

يكون الجلد الطبيعي مقاوماً للخمج بشكل واضح. تبدأ معظم الأخماج الشائعة في الجلد بخلل في الظهارة. يكون انزراع العوامل الممرضة في الجلد غير الدم أقل شيوعاً.

يمكن لبعض الأخماج السطحية مثل التهاب الجريبات و البثرات أن تعالج موضعياً. أما الأخماج السطحية الأخرى (مثل القوباء والتهاب الهلل) فإنها تحتاج إلى صادات جهازية. تتطلب أخماج النسيج الضام الأعمق مثل التهاب اللفافة والتنخر العضلي تنضيراً جراحياً. وكقاعدة عامة يجب معالجة أخماج الوجه واليدين بشكل خاص دون هوادة بسبب خطورة الانتشار داخل القحف في الأولى وإمكانية فقد الوظيفة كنتيجة لخمج الفراغ المغلق في الثانية.

## الأخماج السطحية في الجلد

### الأخماج المحدودة في الجلد

تتضمن آفات هذه الفئة الحويصلات، البثرات، العقيدات و التقرحات (الجدول 100-1).

يعرف التهاب الجريبات بأنه خمج سطحي في الجريبات الشعرية. تكون الآفات عبارة عن مجموعات من حطاطات محمرة أو بثرات غالباً ما تكون حاكة. يظهر الفحص الدقيق باستعمال عدسة يد الشعرة في وسط معظم العقيدات. تكون العنقوديات والخمائر وأحياناً أنواع *الزوائف* العوامل الممرضة المسؤولة، تكون المعالجة الموضعية بالتنظيف والكمادات الحارة كافية عادة. كما أن الاستعمال الموضعي لمضادات الجراثيم أو مضادات الفطور يمكن أن يكون مفيداً أيضاً.

يمكن للآفات الجلدية في داء المبيضات المنتشر المشاهد عند المرضى المصابين بقلة عدلات أن يشابه التهاب الجريبات في هذه الحالة تميز خزعة الجلد بسهولة بين هذين الخمجين، حيث أنه في الداء المنتشر تكون الخمائر موجودة ضمن الأوعية الدموية وليست محيطة بجراب الشعرة فقط.

تعرف الدمامل والجمرات بأنها خراجات تحت جلدية ناجمة عن *العنقوديات المذهبة*. الآفات عبارة عن عقيدات حمراء مؤلمة يمكن أن تكون محاطة بالتهاب هلل خلوي وأكثر ما تحدث في الوجه والرقبة الخلفية. وغالباً ما تتفجر هده الدمامل بشكل تلقائي. يمكن معالجة الدمائل بالكمامات الموضعية. إذا أظهرت الجمرات الكبيرة علامة التموج فإنها تحتاج للشق الجراحي والتفجير. ويجب إعطاء الصادات المضادة للعنقوديات إذا حدث لدى المريض أعراض جهازية مثل الحمى أو الدعث.أو إذا كان لدى المريض التهاب هلل خلوي مرافق. أو إذا كانت الآفات على الرأس.

تعتبر القوباء خمجاً سطحياً في الجلد ناجماً عن العنقوديات الزمرة A رغم أن *العنقوديات المذهبة* يمكن أن توجد في هذه الآفات أيضاً. تشاهد القوباء بشكل رئيسي عند الأطفال حيث تبدأ بتطور حويصل على سطح الجلد ثم تصبح هذه الحويصلة بثرية بسرعة وتتفجر تاركة مكانها القشرة الذهبية الجافة المميزة. تكون هذه الآفات الحاكة معدية بشدة وتنتشر عن طريق أيدي الأطفال إلى أماكن أخرى في الجسم أو إلى أطفال آخرين. يظهر تلوين غرام مكورات إيجابية الغرام بشكل سلاسل (عقديات) وأحياناً عناقيد من العنقوديات. لقد ترافقت بعض ذراري العقديات المسببة للقوباء مع التطور التالي لالتهاب الكبب والكلية بعد العقديات. يضم التشخيص التفريقي للقوباء خمج الحلأ البسيط والحماق. ويمكن أن تصبح هذه الآفات الفيروسية بثرية إلا أن تلوين غرام لمحتويات الحويصلات أو البثرات الفيروسية غير المتمزقة يجب أن يكون خالياً من الجراثيم. يمكن لمحضرات تزانك (راجع الفصل 92) (أو مقايسة المستضدات الفيروسية بالحساسية المثالية) أن تسهم في وضع تشخيص الحلأ البسيط أو الحماق إذا كان التشخيص التفريقي غير مؤكد. يعتبر البنسلين الخيار الأساسي في معالجة القوباء لأن العنقوديات تمثل خمجاً ثانوياً وسوف تختفي عندما يتم القضاء على العقديات. لا يبدو أن الصادات تؤثر في تطور التهاب الكبب والكلية بعد العقديات لكنها تمنع من انتشار الخمج إلى الآخرين. تشير الآفات الفقاعية الكبيرة وخاصة عند الأطفال إلى قوباء فقاعية ناجمة عن *العنقوديات المذهبة* يجب معالجة هذه الآفات بالبنسلينات المقاومة للبنسلنياز (أو الارتيرومايسين للمرضى المتحسسين على البنسلين)، ولا يبدو أن للصادات تأثير على تطور التهاب الكبب والكلية التالي للعقديات، ولكنه سوف يمنع انتشار الخمج إلى الآخرين.

تعرف الاكتيمة النخرية بأنها تظاهرة جلدية لخمج العصيات سلبية الغرام، ويكون ناجماً عن *الزوائف الزنجارية* لدى المرضى المصابين بقلة العدلات. تكون الآفة الأولية حويصل أو حطاطة مع هالة حمامية. على الرغم من أن هذه الآفة صغيرة عادة (<2سم) إلا أن الآفات البدئية يمكن أن تتجاوز 20سم قطراً. يتقرح الحويصل في وقت قصير تاركاً وراءه قرحة نخرية مع حمامى محيطة أو حافة بنفسجية، يمكن أن يظهر تلوين غرام للرشافة عصيات سلبية الغرام وتكون زروع الرشافة إيجابية عادة. تظهر خزعة الآفة خثاراً ووريدياً مع جراثيم ظاهرة ضمن جدار الأوعية الدموية غالباً وبسبب أن هذه الآفات تعد تظاهرات لتجرثم الدم بالعصيات سلبية الغرام فإن المعالجة يجب أن تعطى مباشرة بالأمينو غليكوزيدات مع السيفالوسبورينات الجيل الثالث ذات الفعالية الجيدة ضد *الزوائف الزنجارية* مثل (السيفتاز يديم) حتى ظهور نتائج الزرع والتحسس (راجع الفصل 95 أيضاً).

**الجدول 100-1. الأخماج الجلدية المحدودة (المتعضيات المهيمنة)**

| |
|---|
| التهاب الجريبات *(العنقوديات المذهبة، أنواع المبيضات)* |
| الدمامل والجمرات *(العنقوديات المذهبة)* |
| القوباء *(العقديات المجموعة A ، العنقوديات المذهبة)* |
| الأكثيمة النخرية (العصيات سلبية الغرام [خمج جهازي]) |
| الآفات الحويصلية أو الحويصلية البثرية في الجلد. |
| القوباء |
| التهاب الجريبات |
| خمج فيروس الحلأ البسيط |
| خمج فيروس الحماق |
| حماق الركتسيا |
| الآفات المتقرحة في الجلد |
| قرحات الضغط |
| تقرحات الركودة |
| التقرحات السكرية |
| قرحات الخلية المنجلية |
| خمج المتفطرات |
| الأخماج الفطرية |
| الأكثيمة النخرية |
| الإفرنجي |
| القريح |

## فيروس الحلأ البسيط

لقد نوقشت الأخماج الفموية الناتجة عن هذه الفيروسات في الفصل 97 و الأخماج التناسلية في الفصل 106. أحياناً يحدث الخمج بهذه الفيروسات في أماكن خارج فموية أو خارج تناسلية وعادة على اليدين. تكون هذه الحالة غالباً لدى عاملي الرعاية الصحية لكنها يمكن أن تنجم أيضاً عن التماس الجنسي أو التلقيح الذاتي. يمكن أن يؤدي الفيروس إلى حمامى مؤلمة تكون عادة في الوصل بين سرير الظفر والجلد (الداحس Whitlow) . تتطور هذه الآفة فيما بعد إلى حويصلية بثرية. وفي كلا مرحلتي الخمج يمكن للداحس الحلئي أن يشابه الخمج الجرثومي (التهاب حتار الظفر Parony chia). عندما تكون الإصابة في أكثر من إصبع يكون الحلأ أكثر احتمالاً. من المهم التمييز بين الأخماج الحلئية والجرثومية لأن الشق الجراحي والتفجير للداحس الحلئي يعد مضاد استطباب. يتيح بزل المركز القيحي لالتهاب حتار الظفر وتلوين النتجة بغرام فرصة للتشخيص السريع والدقيق. في حالة الداحس الحلئي تكون الجراثيم غائبة إلا إذا تم بزل الآفة وأصيبت بخمج إضافي. أما في حالة التهاب حتار الظفر الجرثومي فتشاهد الجراثيم بسهولة. يمكن أن يحدث يكس الداحس الحلئي لكنه عادة يكون اقل شدة من الخمج الأولي. يمكن للمعالجة بالأسيكلوفير الفموي أن تقلل من مدة الأعراض.

## فيروس الحماق–الحلأ النكافي

يعتقد بأن حدوث الخمج الأولي بفيروس الحماق–النكافي (جدري الماء)يحدث عبر الطريق التنفسي لكنه قد يحدث أيضاً من خلال التماس مع الآفات الجلدية المخموجة. يؤدي تفيرس الدم إلى مجموعات من الحطاطات التي تتطور إلى حويصلات ومن ثم إلى بثرات يتبعها حدوث القشرة. تكون هذه الآفات أكثر وضوحاً على الجذع. وهو غالباً من أمراض الطفولة. يمكن أن تسبق الأعراض الجهازية تطور الطفح المميز بيوم إلى يومين لكنها تكون خفيفة ما عدا حالة المريض المضعف مناعياً أو الخمج الأولي في البالغ. يمكن أن يحدث الحماق في المريض المضعف مناعياً إصابة جهازية قاتلة. وفي الأشخاص البالغين الأصحاء سابقاً يمكن أن يؤدي الحماق إلى إصابة خطيرة مع ذات رئة مهددة للحياة. يعتمد التشخيص السريري على المظهر المميز للطفح. تتميز القوباء والتهاب الجريبات بسهولة سريرياً بواسطة تلوين غرام أو محضرات تزانك لمحتويات البثرة. يشاهد حمج فيروس الحلأ البسيط المنتشر فقط في الثوي المضعف مناعياً أو في المرضى المصابين بالتهاب الجلد. يساعد الزرع الفيروسي أو تحري المستضد الفيروسي أو تحري المستضد الفيروسي في التمييز بين الحلأ البسيط والحلأ النكافي في هذه الحالات. يكون لدى معظم المرضى المصابين بالجدري الركيتسي والذي يختلط في حالات قليلة مع جدري الماء أيضاً قرحة أو خشكريشة تسبق الطفح المعمم بـ 3 إلى 7 أيام وتمثل عضة قارمة الفئران المخموجة والتي تنقل المرض.

يجب أن يتلقى الأطفال المثبطين مناعياً والمعرضين للحماق، وقاية بالغلوبولين المناعي للحلأ النكافي. كما يجب أن يعالج الأفراد المثبطين مناعياً والمرضى شديدي المرض والمصابين بالحماق بالأسيكلوفير بشكل صارم.

يبقى فيروس الحماق - النكافي بعد الخمج البدئي بحالة تكون ضمن العصبونات الحية لعقد الجذر الظهري. يمكن أن يتفعل الخمج مرة أخرى مؤدياً إلى متلازمة الحلأ النكافي (shingles). يسبق الألم في مكان توزع الجذر العصبي المصاب الطفح بأيام قليلة وتبعاً للقطعة الجسمية، يمكن أن يماثل ألم ذات الجنب أو إحتشاء العضلة القلبية أو أمراض الصفراء ويعتبر مايلي أدلة على وجود الخمج النكافي المبكر: خلل الحس، والشعور المزعج عندما يضرب الفاحص بيده القطعة الجسمية(القطارع الجلدي) المصابة بلطف. يؤكد ظهور الحطاطات والحويصلات في القطاع الجلدي التشخيص. يتطلب خمج الحلأ النكافي في بعض القطاعات الجلدية عناية خاصة. يمكن أن تنجم متلازمة رمزي هانت عن الخمج الذي يصيب العقدة الركبية ويتظاهر باندفاعات مؤلمة في قناة الأذن وغشاء الطبل وتترافق غالباً مع شلل العصب السابع (الوجهي) أحادي الجانب. يؤدي الخمج الذي يصيب الفرع الثاني للعصب القحفي الخامس (مثلث التوائم) غالباً إلى آفات في القرنية يجب معالجة هذا الخمج مباشرة بالأسيكلوفير الجهازي للوقاية من حدوث نقص في القوة البصرية. يشير وجود الحويصلات على قمة الأنف إلى إمكانية حدوث الإصابة العينية.

في معظم الحالات يعد الحلأ النكافي في قطاع جلدي معين مرضاً من أمراض البالغين الأصحاء سابقاً. إلا أن المرضى المثبطين مناعياً (مثل الأشخاص المصابين بخمج فيروس عوز المناعة البشري HIV) يكونون في حالة خطورة كبيرة جداً لحدوث إعادة تفعيل الخمج. ويجب أن يجرى للمرضى المصابين بالحلأ النكافي قصة دقيقة وفحص سريري شامل، وفي غياب الموجودات النوعية الموحية أو الحوادث المتكررة للحلأ النكافي لا يتطلب هؤلاء المرضى تقييماً مجهداً للبحث عن الخباثات أو العوز المناعي.

في حال كون المرضى المسنين غير مثبطين مناعياً يمكن أن يبقى الألم العصبي بعد الحلأ (ألم حارق شديد ومديد مع حوادث متكررة لآلام صاعقة شبيهة بالطعن في القطاع الجلدي المصاب) لمدة 1-2 سنة ويصبح مقعداً. يمكن للجرعة القصيرة من الكورتيكوستر وئيدات (40 إلى 60 مغ من البريدينزون تنقص تدريجياً على مدى 3-4 أسابيع) خلال الطور الحاد من الحلأ النكاي أن تقلل مدة الألم العصبي الحاد لكمها لا تمنع الألم العصبي بعد الحلأ. يسرع إعطاء المعالجة خلال 72ساعة الأولى بالأدوية المضادة للفيروسات (مثل valcyclovir ، famciclovir) شفاء الآفات ويمكن أن ينقص أيضاً من حدوث الألم العصبي بعد الحلأ.

### الأمراض الجلدية المتفطرية والفطرية

يمكن أن تسبب المفطرات والفطور أخماج جلدية وتتظاهر عادة على شكل حطاطات، عقيدات، قرحات، آفات تقشرية أو آفات ناجمة عن تشارك كل ماسبق. فالمتفطرات البحرية Mycobacterium marinum، على سبيل المثال، قد تحدث عقيدات التهابية تصعد عبر القنوات اللمفية في الساعد لدى الأشخاص الذين يتعرضون أو يعملون بالأسماك، ويمكن أن يشاهد آفات مشابهة ناجمة عن المبوغة الشعرية الشنكية عند عمال الحدائق. تعد الفطور البرعمية الجلدية والكروانيات الضارة من الفطور التي تسبب حدوث عقيدات أو تقرحات جلدية.

وكقاعدة عامة يجب إجراء خزعة في كل عقيدة التهابية مزمنة أو آفة متجلبة (متقشرة) أوتقرحات غير شافية التي لايمكن عزوها إلى الضغط أو القصور الوعائي أو الركود الوريدية. يجب تقصي المتفطرات والفطور بعناية بلستعمال الملونات المقاومة للفحص وملونات الفضة والزرع المناسب.

### الآفات المتقرحة في الجلد

يعتبر وجود القصور الوعائي عاملاً شائعاً في الآلية الإمراضية للعديد من قرحات الجلد. يكون الخمج الجرثومي في هذه الآفات ثانوياً لكنه يمتد غالباً إلى النسيج الرخو و العظم.

تحدث قرحات الضغط في الأماكن الحاملة للوزن عند الأشخاص غير القادرين على الحركة. يتطور لدى مرضى الفالج أو الشلل الرباعي و الشلل السفلي أو مرضى السبات الذين يظلون بحالة استلقاء تنخراً جلدياً سريعاً في العجز و الحبل الشوكي والعقبين لأن الضغط في هذه الأماكن الحاملة للوزن يتجاوز ضغط التروية الموضعية. يحصل التقرح في المرضى الذين يظلون بدون حركة على جانبيهم فوق المدور الكبير للفخذ. عندما يتخشكر الجلد تستعمر الجراثيم النسج المتخرة، يساعدها في ذلك ازدياد حدوث النخر المحدث بالضغط،ويمتد الخمج إلى البنى الأعمق. تعد قرحات الضغط المخموجة أسباباً شائعة للحمى لتجرثم الدم لدى المرضى المقعدين. ومن الشائع أن يخفي الغشاء النخري خمجاً أعمق. يجب على الطبيب أن يتحسس امتداد قرحات الضغط بقفازات عميقة، كما يجب سبر المواقع المكنة للخمج الأعمق بواسطة إبرة عقيمة، يجب تضير المادة النخرية ويمكن معالجة التقرح بالمطهرات الموضعية و إزالة الضغط. تستطب الصادات الجهازية عندما يحدث تجرثم دم أو ذات عظم ونقي أو التهاب هل خلوي خطير. تعد اللاهوائيات والعصيات سلبية الغرام المعزولات الأكثر وجوداً. يمكن إجراء زرع الجلد لإصلاح التقرحات الواسعة في المرضى الذين يمكن أن يتحركوا في النهاية. تعتبر الوقاية من قرحات الضغط (الاضطجاع) بواسطة التقليب المتكرر وفحص أمكنة الضغط في المرضى غير القادرين على الحركة، أكثر فعالية من المعالجة. يمكن أن يكون استعمال الأسرة المتخصصة التي توزع الضغط بشكل أكثر مساواة ذا قيمة كبيرة في هؤلاء المرضى.

### قرحة الركودة

يعد المرضى المصابين بوذمة أطراف سفلية بحالة خطورة لحدوث تنكسات جلدية وتشكل قرحات الركودة. يمكن أن تصبح هذه القرحات مخموجة ثانوياً لكن الصادات الجهازية لاتعد ضرورية، إلا في حالة وجود التهاب هلل خلوي، ويكون هدف المعالجة إنقاص الوذمة.

### القرحات السكرية

يطور المرضى المصابين بالداء السكري قرحات في القدم عادة. يمكن أن يؤدي اعتلال الأعصاب المحيطي إلى انتشار الإصابة إلى أماكن في القدم غير مخصصة لحمل الوزن ويمكن أن تؤدي أيضاً إلى فشل في تحسس الأجسام الأجنبية التي تدوس القدم فيها أو التي توجد ضمن الأحذية. تكون القرحة الناتجة سيئة الشفاء. يمكن أن يكون هذا مرتبطاً مع إصابة وعائية أو عدم السيطرة على الاستقلاب أو كلاهما، يتطور الخمج الثانوي باللاهوائيات والعصيات سلبية الغرام بسرعة حتى يصيب العظم والنسج الرخوة. تتطلب الوقاية من هذه الحوادث عناية مستمرة بالقدم وتجنب المشي بقدمين عاريتين واستعمال الأحذية المناسبة وفحص داخل الحذاء قبل ارتداءه.عندما تتطور القرحة يجب على الطبيب أن يقيم المريض مباشرة. وتعد الراحة في السرير والمطهرات الموضعية مستطبة دائماً. يجب أن توظف الصادات الجهازية الفعالة ضد اللاهوائيات والعصيات سلبية الغرام في جميع هذه القرحات ما عدا الأكثر سطحية والجروح النظيفة. في معظم الحالات، تتطلب هذه المعالجة القبول في المشفى. تكون المعالجة الجذرية مستطبة لأنه بترك القرحة دون معالجة أو بمعالجة غير ملائمة قد تصاب العظام القريبة والنسج الرخوة في محمل القدم. وعندما تحدث هذه الإصابة يصبح التخلص من الخمج بدون البتر أمراً صعباً.

### الآفات التقرحية الأخرى في الجلد

يمكن أن تنجم الآفات التقرحية في الجلد وبخاصة تلك الموجودة في المنطقة التناسلية عن *اللولبية الشاحبة*. العامل المسؤول عن الإفرنجي، أو عن *المستدميات الدوكرية*. العامل المسؤول عن القريح (راجع الفصل 06).

## الآفات المنتشرة في الجلد

### الحمرات Erysipelas

تعرف الحمرة بأنها خمج في الطبقات السطحية للجلد (الجدول 100-2) وتنجم في معظم الأحيان عن العقديات المجموعة A. تحدث هذه الأخماج والتي تشاهد بشكل رئيسي عند الأطفال والمسنين، بشكل أكثر شيوعاً على الوجه توصف الحمرة بأنها آفة حمراء مشرقة إلى بنفسجية مرتفعة مع حافة محدودة واضحة. يميز هذا الحد الواضح الحمرة عن خمج النسيج الأعمق مثل التهاب الهلل الخلوي حيث أن هوامش هذه الآفات لا تكون مرتفعة وتندمج بشكل أكثر ملاسة مع

الجدول 100-2. الأخماج الجلدية وتحت الجلدية المنتشرة

| الوصف | المتعضيات المهيمنة |
|---|---|
| الحمرة | العقديات المجموعة A |
| التهاب الهلل الخلوي | العقديات المجموعة A ، *العنقوديات المذهبة، المستدميات النزلية، المطثيات الحاطمة، المتعضيات اللاهوائية الأخرى، العصيات سلبية الغرام* |
| الحمامى المهاجرة (حمامى دائرية ممتدة بعد عضة القراد) | بورليات بورغدروفي |
| التهاب اللفافة | العقديات المجموعة A، المطثيات الحاطمة، المتعضيات اللاهوائية الأخرى، العصيات سلبية الغرام |
| التنخر العضلي | المطثيات الحاطمة، العقديات، اللاهوائيات المختلطة، العصيات سلبية الغرام |

المناطق غير المصابة من الجلد. تكون الحمى موجودة عادة ولكن تجرثم الدم لا يكون شائعاً، وفي حالات نادرة يمكن عزل العامل الممرض بواسطة الرشف أو الخزعة من حافة الحمامى (زرع شطافة الحافة) ويكون البنسلين 2-6 مليون وحدة/اليوم شافياً لكن الإقلاع يكون تدريجياً.

## التهاب الهلل الخلوي

يعرف التهاب الهلل بأنه خمج يصيب الطبقات السفلى من الجلد. يملك التهاب الهلل ولعاً خاصاً بالأطراف السفلية حيث تؤهب الركودة الوريدية إلى الخمج. يؤهب التهاب الهلل إلى الأخماج الناكسة ربما عن طريق إضعاف النزح اللمفي. يسبق الخلل في الحواجز الطبيعية هذا الخمج تقريباً دائماً. تسبب التمزقات أو الخراجات الصغيرة، عضات القراد (كمثال الحمامى الهاجرة التي تسببها بورليات بورغدروفي)، أو حتى الشقوق الدقيقة بين أصابع القدم والتي تنجم عن خمج فطري صغير، بدء الألم، والتورم والحمى. على الرغم من أن العرواءات تحدث غالباً إلا أنه نادراً ما يسجل حدوث تجرثم دم. تشير الآلام الخطية للحمامى والمضض إلى الانتشار اللمفي. تكون ضخامة العقد اللمفية الناحية والمضض فيها شائعاً. يمكن أن تظهر بقع من الحمامى والمضض على بعد عدة سنتميترات من حافة الخمج وتكون ناجمة عن الانتشار خلال الأوعية اللمفية تحت الجلد. يكون التهاب الهلل الخلوي في الربلة صعب التمييز عن التهاب الوريد الخثري. في الغالب يمكن لانثقاب كيسة بيكر أو التهاب المفاصل الالتهابي أن يشابه التهاب الهلل الخلوي (الجدول100-3). يشير الألم ضمن المفصل بالتحريك المنفعل إلى التهاب المفصل، لكن بعد تمزق كيسة بيكر يمكن أن يكون فحص المفصل سليماً نسبياً. إن ضخامة العقد اللمفية وتخطط (تقلم) الأوعية اللمفية يؤكد علمياً تشخيص التهاب الهلل الخلوي. تنتج معظم حالات التهاب الهلل الخلوي في الأطراف السفلية عن العقديات المجموعة A الحالة للدم B لكن قد تكون *العنقوديات المذهبة* هي المسؤولة أحياناً.

الجدول 100-3. الإصابات التي يمكن أن تشابه التهاب الهلل

| الإصابة | التشخيص |
|---|---|
| التهاب الوريد الخثري | حبل مؤلم، لايوجد التهاب أوعية لمفية، أمواج فوق صوتية |
| التهاب المفاصل | ألم أثناء الحركة المنفعلة في المفصل، انصبات مفصل، رشف المفصل |
| تمزق كيسة بيكر | قصة التهاب مفصل، انصباب مفصل تنظير المفصل، MRI |
| عضة العنكبوت البني المتنسك | قصة التعرض |
| التهاب اللفافة | MRI، التقصي الجراحي |
| التهاب العضلات | مضض عضلي، إصابة جلدية أقل وضوحاً، MRI، تقصي جراحي. |

MRI=التصوير بالرنين المغناطيسي

تسبب العصيات سلبية الغرام غالباً التهاب الهلل الخلوي لدى الأشخاص المصابين بقلة عدلات والمرضى المضعفين مناعياً. يمكن أن ينجم التهاب الهلل الخلوي في الوجه أو الطرفين العلويين وخاصة لدى الأطفال عن *المستدميات النزلية*. تعد العنقوديات والعقديات العامل الممرض الأكثر شيوعاً بالتهاب الهلل الخلوي في مرضى الداء السكري لكن إذا ترافق التهاب الهلل مع تقرح مخموج في الجلد فهذا يعد فرصة جيدة للجراثيم اللاهوائية و العصيات سلبية الغرام للمشاركة.

تترافق قصة التعرض المهني غالباً مع التهاب هلل خلوي مؤلم في اليدين يحدث التهاب الهلل الخلوي حمروي الشكل (الناجم عن *الشعرانية الحمرانية* المرضى للساق) غالباً عند بائعي اللحوم أو الأسماك وتستجيب للجرعات العالية من البنسلين (12- 20 مليون وحدة/يوم) يترافق التعرض للماء العذب مع التهاب هلل ناجم عن أنواع *الوحيدات الهوائية Aeromonas* ويمكن أن يؤدي التعرض للماء المالح إلى التهاب هلل شديد ناجم عن أنواع *الضمات*. وتكون السيفالوسبورينات الجيل الثالث فعالة عادة في معالجة هذه الأخماج المميتة بشدة.

كما في حالة الحمرة نادراً ما تفيد الزروع المأخوذة من الدم وشطافة الحافة المحددة للخمج في التعرف على العامل الممرض. يجب قبول المرضى المصابين بالتهاب هلل والذين تبدو عليهم سحنة سمية أو لديهم أمراض باطنة ناجمة عن خلل في الاستجابة المناعية في المشفى. وتجب معالجة التهاب الهلل بالبنسلينات نصف التركيبة الفعالة ضد *العنقوديات المذهبة* مثل النافسلين (أما في المناطق التي تكون فيها مقاومة *العنقوديات المذهبة* للميتسلين مرتفعة فيعطى الفانكومايسين).

إذا تم الشك بخمج *المستدميات* فإن الأمبيسلين /سلباكتام تكون فعالة عادة. تعالج الحمامى الهاجرة بالدوكسي سيكين أو الأموكسي سيلين. يجب معالجة المرضى السكريين الذين لديهم قرحات قدم مختلطة بالتهاب هلل خلوي. بالأدوية الفعالة ضد اللاهوائيات والعصيات المعوية سلبية الغرام (مثل الأمبسلين/سلباكتام). يجب إجراء الفحوص الشعاعية لدى المرضى المصابين بقرحات وذلك بهدف معرفة وجود ذات العظم و النقي (راجع الفصل 103). يمكن تحقيق الوقاية من التهاب الهلل الخلوي عن طريق الاجراءات الهادفة لتقليل الركودة الوريدية و الوذمة. يمكن أن يستفيد المرضى المصابين بالتهاب هلل



**الشكل 100-1.** الصورة الشعاعية لمريض مصاب بتنخر عضلي بالمطثيات تظهر الهواء ضمن النسج.

خلوي ناكس من القضاء على الخمج الفطري في أصابع القدم أو المناطق الفوتية إن وجدت. يمكن الوقاية من الهجمات المتكررة لالتهاب الهلل بإعطاء جرعة شهرية لمدة أسبوع واحد للصادات الفموية مثل الاريترومايسين.

### الغاز في النسج الرخوة

تشير الفرقعة الجلدية crepitus بالجس إلى وجود غاز في النسيج الرخو. على الرغم من أن هذا يعكس غالباً الاستقلاب الجرثومي اللاهوائي، إلا أن الغاز تحت الجلد يمكن أن يوجد أيضاً بعد الرض الضغطي المحدث بالمنفسة أو بعد تطبيق بيرو كسيد الهيدروجين لفتح الجروح.

في حالة خمج النسج الرخوة توحي الفرقعة الجلدية بوجود لاهوائيات مركبة للغاز و التي قد تضم المطثيات أو الجراثيم الاختيارية مثل العقديات والعصيات سلبية الغرام. تظهر الصور الروتجينية أحياناً الغاز قبل كشف الفرقعة (الشكل 100-1). يعد MRI أكثر حساسية من التقنيات الأخرى في كشف الغاز في النسج الرخوة. يتطلب وجود الغاز جراحة إسعافية لتحديد امتداد النخر العضلي (راجع المناقشة اللاحقة) وتتطلب تنضيراً واسعاً. على الرغم من الفرقعة الواسعة المشاهدة في التهاب الهلل بالمطثيات إلا أن التقصي يظهر عدم إصابة العضلات. وتكون المعالجة المناسبة محصورة في تضير النسج المتخرة والتفجير المفتوح والصادات البنسلين G عادة 10-20 مليون وحدة /يوم و الميترونيدازول 500 مغ كل 6 ساعات. وهكذا فإن أسس المعالجة في أخماج النسج الرخوة النخرة (التهاب الهلل بالمطثيات) والأخماج اللاهوئية الأعمق (التهابا اللفافة المنخرة {راجع المناقشة اللاحقة}) والأخماج الأعمق (التنخر العضلي {راجع المناقشة اللاحقة}).

## الأخماج الأعمق في الجلد و النسج الرخوة

### التهاب اللفافات المنخر

يعتبر التهاب اللفافات المنخر خمجاً عميقاً في النسج تحت الجلد يحدث عادة بعد الرض (وأحياناً الضعيف) أو الجراحة ولكن يمكن أن يحدث عفوياً عند الأشخاص الأصحاء سابقاً. تنجم معظم الحالات عن العقديات الحالة للدم B مع أو بدون العنقوديات، بعضها وخاصة لدى السكريين تنجم عن مزيج من المتضيات اللاهوائية والعصيات سلبية الغرام. بسبب أن التهاب اللفافات يصيب النسيج تحت الجلد فإن الجلد قد يبدو طبيعياً أوقد يكون أحمر أو داكن اللون. يعتبر الألم ووجود التورم تحت الجلد دليلاً على هذه الإصابة وخاصة في غياب التهاب الهلل، في بعض الحالات توجد فرقعة. وأثناء ذلك قد يتطور تنخر جلدي وفقاعة قاتمة. يظهر المريض بسحنة سمية أكثر مما هو متوقع من المنظر السطحي للجلد. يمكن أن تظهر الصور الشعاعية الغاز ضمن النسج وغيابه لاينفي التشخيص. يمكن أن يطور الرجال المصابون بالداء السكري أوالرض الاحليلي أو الانسداد، التهاب لفافات شديد في العجان يدعى موات Fournier. يمكن للألم العجاني والتورم أن يسبقا تغير اللون في الصفن والعجان. يعتبر التنضير العاجل لجميع النسج المتخرة أساسياً في شفاء هذه الأخماج. عندما يشك بالتشخيص يجب أخذ المريض مباشرة إلى غرفة العمليات حيث يجري شق وتقصي يحددان وجود التهاب اللفافات. يوجه تلوين غرام للمادة النخرية خيارات الصادات. إن التسليخ الواسع والمتكرر مع استئصال النسيج المخموج مطلوب من أجل الشفاء.

## أخماج العضلات

### التهاب العضلات المقيح Pyomyositis

يعرف التهاب العضلات المقيح بأنه خمج عميق في العضلات ينجم عادة عن العنقوديات المذهبة وأحياناً عن العقديات المجموعة A الحالة للدم B أو العصيات المعوية. تحدث معظم الحالات في المناطق الدافئة أو المدارية ومعظمها عند الأطفال. يمكن أن يسبق الرض غير الجارح بدء الأعراض موحياً بخمج الورم الدموي الصغير خلال تجرثم الدم العارض قد يكون هو السبب. يتظاهر المرضى بحمى وتورم مؤلم في العضلات. يكون الجلد غير مصاب أو مصاباً بدرجة قليلة. سمكن أن يشبه التهاب الوريد في المرضى الأكبر سناً. يمكن وضع التشخيص بسهولة،إذا كان مشكوكاً به بالرشف بالإبرة أو التصوير بالأمواج فوق المغناطيسية أو التصوير الطبقي المحوري. يكون التضير المبكر الواسع و الصادات المناسبة عادة شافيتين.

### التنخر العضلي Myonecrosis

يحدث التنخر العضلي عادة بعد أذية ملوثة للعضلة. يصبح الطرف المصاب بعد 1-2 يوم من الأذية مؤلماً ويبدأ بالتورم. يظهر المريض بسحنة سمية ويكون غالباً مصاب بالهذيان. قد يبدو الجلد غير مصاب في البداية لكنه يصاب في النهاية بتغير في اللون برونزي مزرق. يمكن أن تكون الفرقعة موجودة لكنها غير واضحة كما في المرضى المصابين بالتهاب الهلل المنخر (آفة أكثر سلامة). تنجم معظم هذه الأخماج عن أنواع المطثيات (الموات الغازي)، بعضها ينجم عن العقديات أو مزيجاً من اللاهوائيات أو العصيات سلبية الغرام. في بعض الحالات النادرة يحدث النخر العضلي بالمطثيات عفوياً في غياب الرض. ويكون معظم هؤلاء المرضى مصابين بخباثة باطنة، يصيب الأمعاء عادة. تتطور هذه الإصابة بسرعة مؤدية إلى نخر واسع للعضلة بغض النظر عن الآلية الإمراضية. يمكن أن يضاعف هذه الإصابة، انخفاض الضغط وفقر الدم الانحلالي الناجم عن اللستيناز الخاص بالمطثيات، والقصور الكلوي. يظهر تلوين غرام لنتحة الجرح

الرقيقة المائية عصيات إيجابية الغرام ضخمة والقليل من الخلايا الالتهابية. تعد الجراحة الإسعافية مع التضير الواسع ضرورية إذا كان المريض سيعيش. يمكن للجرعات العالية من البنسلين (10-20 مليون وحدة /يوم) بالإضافة إلى الكليندامايسين 600 مغ كل 6 ساعات، أن تمنع أي انتشار آخر للعصيات. يمكن أن يستخدم الكلورام فينكول في المرضى المصابين بفرط حساسية للبنسلين. إذا كانت العصيات سلبية الغرام موجودة في النتحة، تستطب المعالجة بالبنسلين واسع الطيف الذي يملك فعالية ممتازة لاهوائية (مثل Pipcracilin-tazobactam). لم يثبت بعد قيمة المعالجة بالأوكسجين مفرط الضغط.

## مقاربة المريض المصاب بـ "الساق الحمراء"

التهاب الهلل الخلوي في الساق خمج شائع ويستجيب عموماً للمعالجة بالصادات، تمت مناقشته سابقاً. يمكن أن ينجم عن الرغبة في الموافقة على هذا التشخيص الشائع بشكل غير حاسم تشاخيص مضللة من الأدواء المقابلة للعلاج الأخرى، التي يكون في بعض الحالات مهددة للحياة (انظر الجدول 100-3).

إن مفتاح القضية الأول هو تحديد فيما إذا كانت العملية خمجية. إن وجود الحمى لا يستبعد المحاكيات الالتهابية لالتهاب الهلل الخلوي الذي يمكن أن يأتي أيضاً بساق حمراء. إن وجود القرحات أو الجروح الأخرى التي تشكل مدخل للجراثيم المسببة للخمج، خطوط التهاب الأوعية اللمفية، إيلام العقد اللمفية، المناطق القافزة من التهاب الجلد، تقترح بقوة التهاب الهلل الخلوي. يمكن التعرف على التهاب الوريد الخثري أحياناً بجس الوريد المتجلط، الملتهب والحساس للألم، ويقترح التشخيص بارتفاع منتجات تدرك الفيبرين في البلاسما ويتأكد بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية. يعتبر وجود التهاب المفصل المحرض بالبلورات أو العقيم من الموجودات الأكثر بروزاً حول المفصل المتأثر وحتى تحريك المفصل المنفصل يكون مؤلماً، ويكون رشف السائل المفصلي مشخصاً.

يجب على السريري الدقيق أن يسأل كل مريض يفترض لديه التهاب الهلل الخلوي، فيما إذا كان لدى المريض أيضاً خمج أعمق. مثل التهاب اللفافة المنخر. بالرغم من عدم شيوع هذا الاضطراب، فإنه يتقدم بسرعة مهددة للحياة والمفاتيح الدالة على وجوده دقيقة. إن التأخر في تشخيصه حتى لساعات قليلة قد يضع المريض في خطورة لفقد طرفه أو حياته. تتضمن مفاتيح التشخيص وجود الألم و التورم بشكل غير متناسب مع الحمامى (بشكل متناوب، بعض المرضى يمكن أن يعانوا من بطلان حس anesthesia نموذجي كعلامة لتنخر الجلد)، المظهر المزرق أو القاتم للجلد مع ظهور حويصلات نزفية أو فقاعات bullas، "السمية" السريرية بشكل غير متناسب مع درجة الحمى، وتاريخ تقدم سريري سريع. يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي وجود الغاز في الأنسجة أحياناً. إذا اشتبه بتشخيص التهاب اللفافة النخري أو النخر العضلي، فإنه ذلك يتطلب استكشاف جراحي طارئ مع التسليخ الواسع المتكرر للتخلص من الأنسجة المتنخرة. يلعب العلاج بالصادات دوراً تكميلياً.

### آفاق مستقبلية

- المعالجة الأفضل، مقتصدة الطرف للقرحات السكرية
- الطرق ذات الغزو القليل لتشخيص اخماج النسج الرخوة والجلد الأعمق
- الاستراتيجيات الأفضل للوقاية من التهاب الهلل الخلوي الناكس.
- الطرق الأكثر فعالية لمنع التقرحات الركودية.



الفصل 101

# الخراجــــات داخـــــل البطـــــن والتـــــهاب الـــــبريتوان

## الخراجات داخل البطن

يوجد صنفان رئيسيان من الخراجات داخل البطن. الأول هو خمج حشا مصمت داخل البطن ينشأ كنتيجة لانتشار دموي أو معوي. يضم الثاني الخراجات خارج الحشوية والتي هي تجمعات موضعة من الخراجات عادة التهاب برتيوان أو تلوث عن طريق تمزق أو تسرب في الأمعاء. يكون معظم المرضى المصابين بخراجات داخل البطن محمومين. يمكن أن تكون الحمى ناكسة أو مترافقة مع العرواءات مما يوحي بحدوث تجرثم دم متقطع. يكون كل من الغثيان الأقياء، والعلوص الشللي شائعاً في الخراجات خارج الخشوية، يمكن أن تضم الغاز خارج الأحشاء أو مستويات السائل -الغاز في الصور الشعاعية البسيطة. لقد سهل وجود التصوير الطبقي المحوري (CT) كلاً من التشخيص والتدبير في هذه الأخماج القادرة على تهديد الحياة.

باستثناء الخراج الزحاري أو الخراجات الدقيقة المتعددة في الكبد. نادراً ما تكون المعالجة بالصادات شافية. إن كلا من فشل الصاد في اختراق أجواف الخراجات وتعطيل الصادات ضمن الخراج عن طريق الأنظيمات الجرثومية وَ PH المنخفض والقدرة على الأكسدة والإرجاع المنخفضة يساهم في فشل المعالجة الدوائية. يكون التفجير ضرورياً والصدات مهمة بشكل رئيسي في الوقاية من حدوث تجرثم دم وانزراع الأعضاء الأخرى.

### خراجات الأعضاء المصمتة

#### خراجة الكبد

يعتبر خراج الكبد القيحي مرضاً يحدث بشكل رئيسي في الأفراد المصابين باضطرابات باطنة، وغالباً ماتكون إصابة الأقنية الصفراوية. يسمح انسداد النزح الصفراوي للصفراء المخموجة بإحداث خمج صاعد في الكبد. يمكن أن تؤدي الأمراض الالتهابية في الأمعاء مثل والتهاب الزائدة التهاب الرتوج إلى خراجة كبد أيضاً وذلك من خلال انتشار الخمج عبر أوردة الباب (الجدول 10-1). كما تعد خراجات الكبد أيضاً من مضاعفات زرع الكبد ويمكن للرضوض الجارحة أو غير الجارحة أن تؤدي أيضاً إلى خراجات كبد مقيحة.

تكون الموجودات السريرية في المرضى المصابين بخراجة كبد قيحية غالباً غير نوعية. ويكون معظم المرضى محمومين لكن نصفهم فقط تقريباً يكون لديهم ألم بطن ومغص. يحدث لدى ثلثي المرضى ضخامة كبد محسوسة ولكن أقل من الربع يكون سريرياً يرقانياً. يمكن أن تظهر صورة الصد الرانتجينة (الشعاعية) ارتفاعاً في نصف الحجاب الحاجز الأيمن وانخماص رئة أو انصباب في قاعدة الرئة اليمنى. يمكن وضع التشخيص بدقة بواسطة التصوير الطبقي المحوري المعزز بالمادة الظليلة للبطن أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية للربع العلوي الأيمن. يمكن أن تكون الخراجات المقيحة وحيدة أو متعددة. وتنشأ الخراجات المتعددة غالباً من خمج الطرق الصفراوية.

تكون العصيات اللاهوائية، العقديات الأليفة العيش في الهواء القليل، والعصيات سلبية الغرام هي المتعضيات الشائعة في خراجة الكبد المقيحة. أحياناً تسبب *العنقوديات المذهبة* خراجة كبد أثناء مرحلة الانزراع الجرثومي متعدد الأعضاء الناجم عن تجرثم الدم. يمكن الحصول على زروع دم إيجابية في حوالي نصف المرضى المصابين بخراجة كبد مقيحة.

تظهر التحاليل المخبرية السريرية عادة ارتفاعاً معتدلاً من مستوى الفوسفاتاز القلوية، والذي يتناسب عكساً مع الارتفاع الخفيف لمستوى البيلروبين الذي يحدث في نصف المرضى تقريباً وبالعكس فإن المرضى المصابين باليرقان اللانوعي الذي يرافق أحياناً الخمج الجرثومي في أماكن أخرى يكون لديهم مستوى البيلروبين حوالي 5-10 مغ /دل أو أكثر، وتكون مستويات الفوسفاتاز القلوية مرتفعة قليلاً فقط.

وفي المرضى المصابين بابيضاض دم يمكن أن تتظاهر الخراجات المتعددة الناجمة عن أنواع *المبيضات* بحمى وألم بطني موضع خفيف وقد يكون ارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلوية المصلية هو الخلل الوحيد الذي يدل على المنشأ الكبدي. يؤمن التصوير بالرنين المغناطيسي MRI التقنية الأكثر حساسية للتشخيص.

تعتبر الخراجات الكبدية الناجمة عن *المتحول الحال للنسج* نادرة في شمال أمريكا رغم وجوب الشك في كل مريض مصاب بحمى وألم ربع علوي أيمن ولديه قصة سفر أو هجرة من البلاد النامية. تكون الخراجات الزحارية عادة مفردة وموضعة بشكل عام في الفص الأيمن للكبد. ويكون القليل فقط من المرضى المصابين بخراجة كبد زحارية مصابين بداء أميبيات معوي متزامن، تكون عيارات أضداد *المتحول الحال للنسج* إيجابية دوماً تقريباً.

يمكن أن تشارك متلازمة Fitz-Hugh-Curtis، أو التهاب المحفظة ما حول الكبد بالنايسريا البنية، ببعض التظاهرات السريرية الموحية بخراجة كبد ويجب الشك بها في كل امرأة شابة فعالة جنسياً مصابة بحمى ومضض في الربع العلوي الأيمن. قد تحدث الأورام التي تصيب الكبد حمى وصورة سريرية وشعاعية قد تشابه خراجة الكبد وتتضاعف هذه الحالة أحياناً بالحدوث المرافق العارض للخباثة والخراجة. يتظاهر المرضى المصابون بخراجات كبد عادة بإصابة أقل حدة من المرضى المصابين بالتهاب الحويصل الصفراوي أو التهاب قناة الصفراء. يكون التصوير بالأمواج فوق الصوتية وَCT وَ MRI مفيداً في تحديد خراجة الكبد ويكون MRI الأكثر فعالية عندما تكون

الجدول 101-1. الخراجات داخل البطن

| الموقع | العوامل المؤهبة | العامل المرض المحتمل | التشخيص | المعالجة التجريبية |
|---|---|---|---|---|
| الأعضاء المصمتة | | | | |
| الكبدية | إنتان هضمي أو صفراوي، رض | عصيات سلبية الغرام، لاهوائيات، عقديات، المتحولات | MRI,CT أمواج فوق الصوتية | امبيسلين/ سلباكتام، تفجير، الميترونيدازول في الخراجات الزحارية. |
| الطحالية | الرض، أدواء الهيموغلوبين التهاب الشغاف، إدمان المخدرات الوريدية | عنقوديات، عقديات، عصيات سلبية الغرام | CT | اميبسلين/سلباكتام أو فانكومايسين/ توبرامايسين. استئصال الطحال |
| البنكرياسية | التهاب البنكرياس، كيسات كاذبة | عصيات سلبية الغرام، عقديات | CT | أمبيسلين/سلباكتام أو كليندامايسين/ توبرامايسين، التفجير |
| الخارج حشوية | | | | |
| تحت الحجابية | جراحة بطن، التهاب بريتوان | عصيات سلبية الغرام، عقديات لاهوائيات | CT | أمبسلين/سلباكتام أو كليندامايسين/ توبرامايسين، تفجير |
| الحوضية | جراحة بطن، التهاب برايتوان، داء التهابي هضمي أو حوضي | عصيات سلبية الغرام، عقديات لاهوائيات | CT | أمبيسلين/سلباكتام أو كليندامايسين/ توبرامايسين، تفجير |
| حول الكلية | خمج كلوي/ انسداد، دموي المنشأ | عصيات سلبية الغرام، عنقوديات | CT | أمبيسلين/سلباكتام وفانكومايسين/ توبرامايسين، تفجير |
| خراج البسواس | ذات عظم ونقي فقرية، دموي المنشأ | عنقوديات، عصيات سلبية الغرام، متفطرات | CT | أمبيسلين/سلباكتام أو فانكومايسين/ توبرامايسين، تفجير |

اميسلين/سلباكتام 2غ / 1غ وريدياً كل 8 ساعات، فانكومايسين 1غ كل 12 ساعة وريدياً، توبرامايسين 7مغ /كغ كل 24 ساعة، كلنيدمايسين 600 مغ عبر الوريد كل 8 ساعات.

CT = التصوير الطبقي المحوري، MRI = التصوير بالرنين المغناطيسي

الخراجات أقل من 1سم قطراً. إذا كانت الحزامة المقيحة مشكوكة فإن الرشف بالإبرة يكون مستطباً. يمكن إدخال قثطرة عبر جلدية إلى جوف الخراجة بتوجيه الأمواج فوق الصوتية أو الـ CT وذلك بهدف التشخيص والمعالجة.

يجب تلوين القيح بملون غرام وزرعه هوائياً ولاهوائياً. يجب أن تضم المعالجة البدئية لخراجة الكبد المقيحة الأدوية الفعالة ضد الجراثيم المعوية الهوائية واللاهوائية مالم يدل تلوين غرام على ذلك (الجدول 101-1). يجب الاستمرار بالصادات لمدة 4–6 أسابيع على الأقل. تستطب الجراحة في إزالة انسداد القناة الصفراوية وفي تفجير الخراجات التي لا تستجيب للنزح عبر الجلد والصادات، يجب تقييم المرضى المصابين بخراجة كبد مقيحة لمعرفة المنشأ البدئي داخل البطن للخمج.

تتطلب حالة المرضى المصابين بخراجات كبدية متعددة ناجمة عن المبيضات أو الأنواع الشبيهة بالمبيضات (مثل التولاريميا الملساء Torulopsis Glabratas) معالجة طويلة الأمد بالأمفوتريسين B أو الفلوكونازول حسب ما تدل عليه خصائص الفطر.

إذا كانت التظاهرات الوبائية توحي بقوة بخراجة زحارية. فإن الميترويندازول يعد الخيار الأول في المعالجة. يكون الرشف بالإبرة ضرورياً فقط لنفي الخمج أو إذا كانت الخراجة كبيرة أو قريبة من الأحشاء الأخرى، للوقاية من التمزق. في حالة الخراج الزحاري، لاتكون المادة التي يتم الحصول عليها بالنزح بالإبرة قيحاً وإنما نسيج كبدي متنخر وتدعى (Anchovy Paste). نادراً ماتشاهد أتاريف *المتحول الحال للنسج* في الرشافة المأخوذة من الخراج ولكنها تشاهد غالباً في الخزعة المأخوذة من محفظة الخراج. يقترح وجود أعداد كبيرة من الكريات البيضاء خراجة قيحية أو خمج إضافي جرثومي.

## الخراجة الطحالية

تكون الخراجات الطحالية عادة نتيجة للأنزراع الدموي في الطحال. كانت مزاجات واختلاطات شائعة لالتهاب الشغاف الخمجي. أما الآن فإن أغلب العوامل المؤهبة هي الرض "في الأطفال"، داء الخلية المنجلية. يتظاهر المرضى المصابون بخراجة طحالية غالباً بألم في الربع العلوي الأيسر للبطن والذي قد يكون التهاب جنب. يمكن أن يكون نصف الحجاب الأيسر مرتفعاً وقد يترافق باحتكاكات جنبية أوانصباب جنبي. يظهر الجدول 101-1 المقاربة التشخيصية والعامل المرض الأكثر احتمالاً والمعالجة الحاسمة لكن يمكن للتفجير عبر الجلد الموجه بالتصوير CT للخراجات الكبيرة الوحيدة أن يكون ناجحاً في حالات اصطفائية.

## الخراجة البنكرياسية

تعد الخراجة البنكرياسية اختلاطاً غير شائع لالتهاب البنكرياس. تشبه أعراض الخراجة البنكرياسية (حمى، غثيان، إقياء، ألم بطني يتشعع نحو الخلف) الأعراض الموجودة في التهاب البنكرياس. وهكذا فإنه يجب الشك بالخراجة في حالات الحمى المستمرة الناكسة بعد التهاب البنكرياس. يصبح العضو الملتهب مستعمراً ومخموجاً بالجراثيم الموجودة في السبيل الهضمي العلوي. تعد الجراثيم المعوية

واللاهوائيات والعقديات (ومن ضمنها العقديات الرئوية) عوامل ممرضة محتملة. يمكن وضع التشخيص بواسطة الـ CT لكن التحديد الشعاعي لسرير البنكرياس غالباً ما يكون صعباً. يجب أن تتبع المعالجة الأولية بالصادات (راجع الجدول 101-1) بالتفجير الجراحي للخراجة حالما تصبح حالة المريض مستقرة. تتجاوز معدلات الإماتة 30٪ في التدابير المثالية.

## الخراجات خارج الحشوية

تنشأ الخراجات خارج الحشوية غالباً بعد التهاب البريتوان أو بعد الجراحة داخل البطن كنتيجة لتمزق الأمعاء أو بعد امتداد الخمج من الحشا مثل التهاب الزائدة أو التهاب الرتج. يمكن أن تحدث الخراجات في الفراغات تحت الحجابية أو الحوضية أو خلف البريتوانية. وتكون الحمى، الغثيان، الإقياء، والعلوص الشللي شائعة على الرغم من أن الحمى تكون موجودة دائماً تقريباً إلا أن الأعراض الموضعية يمكن أن تكون خفيفة مما يجعل التشخيص أمراً صعباً. يظهر الجدول 101-1 العوامل المؤهبة والعوامل الممرضة الأكثر احتمالاً والمعالجة الأولية المناسبة بالصادات.

عند الشك بالخراجة فإنه يجب إجراء تصوير بالـ CT وبالأمواج فوق الصوتية. يمكن للتصوير الطبقي المحوري CT أن يحدد الخراجات في الفراغات خلف البريتوانية والبطنية وأن يوجه التفجير عبر الجلد. يمكن أن يكون التصوير بالأمواج فوق الصوتية اكثر فائدة في تحديد التجمعات السائلة في الحوض. وقد تكون الخراجات المملوءة بالسائل صعبة التميز عن عرى الأحشاء بالطبقي المحوري أو الأمواج فوق الصوتية، ولذلك يجب مراجعة هذا التحاليل من قبل شعاعي خبير قبل اعتبارها سلبية. يمكن أن يكون التصوير بالنوكليد المشع باستخدام الكريات البيض الموسومة بالإند يوم 111 مفيداً في تحديد توضع تجمعات القيح عندما تكون الفحوص الأخرى غير مشخصة. يعتبر تفجير الخراجة بواسطة التوجيه الشعاعي أو بواسطة الجراحة المشاركة للصادات الأساس في المعالجة.

## التهاب البريتوان

يمكن أن يحدث التهاب البريتوان عفوياً (التهاب بريتوان أولي) أو كنتيجة للرض أو الجراحة أو تلوث البريتوان لمحتويات الأمعاء (التهاب البريتوان الثانوي). يمكن أن ينجم التهاب البريتوان أيضاً عن التهيج الكيماوي. يشتكي المرضى المصابون بالتهاب بريتوان عادة من ألم بطني منتشر. ويمكن أن يكون لديهم غثيان وإقياء. ويكون لدى بعضهم إسهال ولدى البعض الآخر علوص شللي. يكون المرضى عادة محمومين ومنزعجين ويفضلون الاضطجاع الظهري التام. يمكن أن يظهر الفحص السريري مضضاً منتشراً وخفوتاً في الأصوات المعوية وأدلة على التهاب البريتوان من ضمنها المضض المرتد والدفاع اللاإرادي تكون العلامات و الأعراض في المرضى المصابين بحبن باطن أخف وقد تكون الحمى هي التظاهرة الوحيدة للمرض.

## التهاب البريتوان الأولي

يحدث التهاب البريتوان الأولي أو العفوي بشكل رئيسي في الأشخاص المصابين بحبن مترافق مع إصابة كبدي مزمنة أو متلازمة نفروزية. يمكن أن تخمج الجراثيم سائل الحبن بواسطة الانتشار من تجرثم الدم أو هجرة الجراثيم عبر جدار الأمعاء أو عبر أنبوب فالوب. في المرضى المصابين بالتشمع يكون التخلص من تجرثم دم وريد الباب بواسطة الخلايا الشبكية البطانية الكبدية مصابا بالخلل بسبب المجازات البابية الجهازية داخل الكبد. وبذلك فإنه من غير المدهش أن تكون العصيات سلبية الغرام وخاصة *الايشرشيا الكولونية* هي العوامل المرضى المسؤولة في التهاب البريتوان الجرثومي العفوي، ويمكن عزل العقديات المعوية في ثلث الحالات تقريبا. يتم عزل العنقوديات أو *العقديات الرئوية* أو العصيات اللاهوائية بنسبة أقل من الحالات (الجدول 102-2).

في المرضى المصابين بالحبن، يمكن أن تكون الأعراض الموجودة، ألم بطن غير نوعي، غثيان، إقياء، إسهال أو تبدل في الحالة العقلية. لذلك يجب أن يخضع المرضى المحمومين والذين لديهم حبن لبزل الحبن إلا إذا وجد تفسيرا آخر للحمى، كما يجب إجراء تطعيم لوسط الزرع بجانب السرير، ويعد تعداد خلايا الدم البيض في السائل الذي يتجاوز 250/ميكروليتر مفترضا للتشخيص، يمكن أن يظهر تلوين غرام العامل الممرض المسؤول. يكون اختراق الصادات للبريتوان ممتازا وتكون المعالجة الدوائية هي الخيار الأول في المعالجة (راجع الجدول 101-2). إذا أظهر تلوين غرام أو الزرع فلورا مختلطة مع لاهوائيات فيجب الشك بحدوث التهاب بريتوان ثانوي ناجم عن تسرب محتويات الأمعاء. يمكن زرع الجراثيم من سائل الحبن في غياب الموجودات السريرية لالتهاب البريتوان (الحبن الجرثومي)، ويكون حوالي ثلث المرضى الذين لديهم موجودات سريرية ومخبرية مترافقة مع التهاب بريتوان عقيمي الزرع لسائل الحبن. وتستطب المعالجة في هذه الحالات. في المرضى المصابين بالتشمع والحبن يمكن أن ينقص إعطاء النورفلوكساسين أو التري ميتوبريم – سلفاميتوكسازول من خطورة التهاب البريتوان العفوي.

## التهاب البريتوان الثانوي

يمكن أن يتبع التهاب البريتوان الثانوي الرض الجارح للبطن أو الجراحة أو قد ينتج عن تلوث البرايتوان بالمحتويات المعوية. يمكن أن يقلن هذه المتلازمة بالبدء المفاجئ للتمزق الحشوي (مثل انثقاب قرح عفجية أو زائدة) أو الاحتشاء الحشوي، في حالة ما بعد الجراحة يجب الشك بالتهاب بريتوان ثانوي في المريض الذي يحصل لديه انزعاج بطني وحمى لاتتراجع أو أنها تسوء بعد الأيام القليلة الأولى للجراحة. إذا كان التهاب البريتوان ثانويا لتسرب المحتويات المعوية فإن التداخل الجراحي السريع يصبح ضروريا. على الرغم من استخدام الصادات المناسبة (الجدول 01-2) وأجهزة الدعم المشددة، يكون معدل الوفيات الناتج عن التهاب البريتوان المعمم مقاربا لـ (50٪).

كما أن التهاب البريتوان يعد اختلاطا شائعا للتحال البريتواني. تتجم معظم الأخماج عن العنقوديات ويليها العصيات سلبية الغرام والخمائر. تكون الصادات داخل البريتوان فعالة عادة. يمكن أن يتطلب التهاب البريتوان المعند أو الناكس إزالة قثطرة التحال.

## التهاب البريتوان الدرني

يمكن أن يحدث التهاب البريتوان الدرن كنتيج للامتداد الدموي أو

الجدول 101-2. اسباب وتشخيص ومعالجة التهاب البريتوان

| المواقع | العوامل المؤهبة | العوامل المسببة | أدلة التشخيص | المعالجة التجريبية |
|---|---|---|---|---|
| أولي | | | | |
| عفوي | التشمع، المتلازمة النفروزية | العصيات سلبية الغرام العقديات | >250 خلية عدلة/ ميكروليتر من سائل الحبن | أمبسلين/ سلباكتام أو كليندامايسين/توبرامايسين |
| ثانوي | | | | |
| بعد الجراحة | النزف، تمزق الحشا | العصيات سلبية الغرام، العقديات العنقوديات، اللاهوائيات | حمى بعد الجراحة، ألم علوص مديد | أمبسلين/ سلباكتام أو ميترونيدازول/ توبرامايسين |
| كيماوي | جراحة بطن | صفراء، نشاء، تالك | حمى بعد الجراحة، ألم | تفجير الصفراء عندما يكون ضرورياً |
| تمزق حشا | قرحة منثقبة، تمزق زائدة احتشاء معوي | عصيات سلبية الغرام، اللاهوائيات، العقديات | جراثيم متعددة بتلوين غرام أو بالزرع | أمبسلين/ سلباكتام أو مترويندازول/توبرامايسين جراحة |
| التحال البريتواني | | العنقوديات العصيات سلبية الغرام | ألم، حمى، كثرة خلايا عدلة | فانكومايسين/ توبرامايسين *يجب أخذ التفكير بإزالة القثطرة تعين الاعتبار |
| التهاب البريتوان الدوري | عائلي | | ناكس/عائلي | الوقاية بالكولشيسين 0.6مغ مرتين أو 3 مرات يومياً |
| الدرني | خمج أنبوب فالوب أو الدقاق | المتفطرات السلية | كثرة خلايا لمفية، مستوى البروتينات عالي (<3غ/دل) في سائل الحبن | ايزوينازيد، ريفامبين، بيرازيناميد، إيتامبتول |

[a]أمبيسلين، سلباكتام 2غ /1غ وريدياً كل 8 ساعات. فانكومايسين 1غ وريدياً كل 12 ساعة، توبرامايسين 107مغ/كغ كل 24 ساعة. كليندا مايسين 600 مع وريدياً كل 8 ساعات. إيزوينازيد 300 مغ يومياً. ريفامبين 600 مغ يومياً.
ايتامبتول 15-25 مغ/كغ/يوم. بيرازيناميد25/مغ/كغ/يوم (حد أقصى 2.5 ملغ/كغ/يوم. ميترونيدازول 500 مع وريدياً كل 8 ساعات.
[b]الفانكومايسين داخل البريتواني مبدئياً 1غ/ل ديلزة، يليها 25مغ/ل ديلزة. التوبرامايسين داخل البريتواني مبدئياً 8 مغ/ل ديلزة يليها 4-8 ملغ/ل ديلزة.

الموصفي للخمج الدرني إلى جوف البريتوان. تكون أعراض الحمى، الألم البطني، ونقص الوزن شائعة في المرضى المصابين بحبن باطن. ويجب أن تشير كثرة اللمفاويات في السائل البريتواني إلى التشخيص. يعد تنظير البطن مع أخذ خزعات من العقد الحبيبومية البريتوانية المقاربة الأكثر فعالية للتشخيص. تكون المعالجة المضادة للتدرن شافية عادة (راجع الجدول 101-2).

# الإســـــهال الخمجـــــي

تتراوح الإصابات الإسهالية الحادة الناجمة عن العوامل المرضى الجرثومي أو الفيروسية أو الأولية من حلل وظيفية معوية خفيف إلى أدواء صاعقة مهددة للحياة. تشكل الإصابات الإسهالية في العالم السبب الأكثر شيوعاً للوفاة عند الأطفال. يمكن تحديد العامل المسبب بالتقصيات الممتازة المتاحة الآن في 70-80٪ من الحالات فقط (الجدول 102-1)

## الآلية الإمراضية والفيزيولوجيا الإمراضية: أفكار عامة

بشكل عام، يجب ابتلاع العوامل الممرضة أو ذيفانات الأحياء الدقيقة التي تسبب الإسهال الحاد. وبذلك تؤدي الظروف الاقتصادية والاجتماعية التي تسبب الاكتظاظ والتصحيح السيئ وتلوث مصادر المياه إلى زيادة خطورة الأمراض الإسهالية. وبشكل طبيعي تكون حموضة المعدة والمرور السريع في الأمعاء الدقيقة والأضداد المنتجة من الخلايا في الصفيحة الخاصة للأمعاء الدقيقة كافية للحفاظ على خلو الصائم واللفائفي الداني من المتعضيات الدقيقة الممرضة (على الرغم من أنها ليست عقيمة). وعلاوة على ذلك يثبط الدسام الدقاقي الأعوري الهجرة المعاكسة للأعداد الضخمة من الجراثيم التي في الأمعاء الغليظة.

يمكن للمتعضيات الممرضة الدقيقة أن تعبر البيئة المعادية في المعدة إذا (1) كانت مقاومة للحموضة (مثل الشيغلا) أو (2) ابتلعت الطعام وبذلك تكون محمية جزئياً في وسط معدل. يكون الأشخاص المصابين بقلة حموضة المعدة في خطر زائد للإصابة بإسهال حاد.

في الأمعاء الدقيقة إما أن تستعمر الجراثيم (*ضمات الهضمة*، *الايشرشيا الكولونية*) أو تغزو (فيروس روتا، عامل نورووك) المخاطية المحلية، أو أنها يجب أن تعبر لكي تستعمر وتغزو المخاطية في الدقاق النهائي (*السالمونيلا*) أو الكولون (*الشيغلا*). تجول الحركات الحيوية الصغيرة للأمعاء الدقيقة دون استعمار معظم المتعضيات. تسهل بعض عوامل الاستعمار مثل الخمل (نتوءات شعرية الشكل من جدار الخلية) أو اللكتين (بروتينات ترتبط مع كاربوهيدرات السطح المخاطي للخلية) التصاق الجراثيم المستعمرة بالسطوح المخاطية للخلايا.

تعبر المتعضيات التي لا تملك خصائص استعمارية الدقائق الانتهائي والكولون، حيث أنها قد تتنافس مع الفلور الأساسية. تنتج الفلور البرازية الطبيعية مواداً تمنع التكاثر داخل اللمعة لمعظم أنواع الجراثيم الداخلة حديثاً (*العصوانيات* تنتج حموضاً دسمة متبطة، وتنتج باقي الجراثيم المعوي الكوليسينات المثبطة colicins). إن قدرة العوامل الممرضة المعوية الكولونية (مثل *الشيغلا الزحارية*) على غزو المخاطية المعوية تسمح لهذه المتعضيات بالتكاثر بشكل أفضل.

## أنماط الأمراض الإسهالية الجرثومية

يمكن أن تسبب الجراثيم الإسهال إما مباشرة من خلال غزو المخاطية المعوية وإما بشكل غير مباشر من خلال صنع واحد من الأنماط الثلاثية للذيفانات الجرثومية. الذيفانات المعدية الإفرازية. الذيفانات الخلوية. الذيفانات العصبية. يمكن لهذه الذيفانات أن تتوسع تعد التضاعف الجرثومي في الأمعاء، أو في بعض الحالات، يتم إعادة تشكيلها وهضمها مباشرة.

### الإسهال الإفرازي المحرض بالذيفان

نادراً ما يكون لدى المرضى المخموجين بعوامل ممرضة منتجة للذيفان الإفرازي حمى أو أعراض جهازية كبيرة أخرى، ويوجد القليل أو لا يوجد استجابة التهابية. وبشكل مميز، يجب ابتلاع عدد ضخم من الجراثيم ($10^5$ - $10^8$) في الطعام أو الماء الملوث بشدة (على الرغم من أن طعماً صغيراً قد يحدث المرض في الأفراد المصابين بانعدام حموضة المعدة). ثم بعد ذلك تستعمر الجراثيم المنتجة للذيفان المعوي لكنها لاتغزو الأمعاء الدقيقة. بعد التكاثر والوصول إلى أعداد كبيرة ($10^8$ - $10^9$) متعضية في كل ميلي ليتر من السائل،تنتج الجراثيم الذيفانات المعوية التي ترتبط مع الخلايا الظهارية مؤدية لفرط إفراز لسائل متساوي التوتر بمعدل يتجاوز قدرة الكولون على عودة الامتصاص. يكون الإسهال مائياً مع تراكيز قليلة من البروتين والمحتويات الشأردية وهذا يعكس مصدره. يؤدي الفقد السريع لهذا السائل الإسهالي إلى نضوب متوقع للملح وحماض بنقص الأساس وعوز البوتاسيوم.

تحد كمية ومعدل فقد السوائل شدة الإصابة. يمكن أن تؤدي بعض الإسهالات الإفرازية كتلك الناجمة عن الذيفانات المعوية *لضمات الهيضة* أو *الايشرشيا الكولونية* إلى فقد شديد في السوائل المعوية يتجاوز ال/ساعة في البالغين. يرتبط الذيفان المعوي كضمات الهيضة بسرعة مع العقد اللعابية الوحيدة في مخاطية الأمعاء وتسبب تنبيهاً مديداً للأدنيلات سيكلاز المرتبطة بالخلايا. وهذا يؤدي من خلال زيادة إفراز ونقص امتصاص الشوارد، وعلى حركة إجمالية لكميات هائلة من السائل متساوي التوتر باتجاه لمة المعي. يأخذ مسيرة المرض مدة 2-7 أيام تكون خلالها إعاصة السوائل والشوارد ذات أهمية خاصة.

تؤدي *الايشرشيا الكولونية* المنتجة للذيفان المعوي، والتي ربما هي السبب الأكبر لإسهال المسافرين في كل العالم، إلى نمطين رئيسين من الذيفانات المعوية الجرثومية ذات البلاسميد المرمز. يكون الذيفان المتغير (Labile toxin LT) الذي تنتجه *الايشرشيا الكولونية* مطابقاً تقريباً في آلية عمله للذيفان المعوي الذي تنتجه الهيضة (الكولير).

الجدول 102–1. العوامل الممرضة الرئيسية في الإصابات الإسهالية الحادة

| *العوامل الممرضة الغازية/المخربة |
| --- |
| *الشيغلا* |
| *السالمونيلا* |
| *العطيفات الصائمية* |
| *الضمات نظيرة الحال للدم*[a] |
| *اليرسنيا المعوية الكولونية* |
| *الايشريشيا الكولونية المعوية النزفية (EHEC)*[a] |
| *المطثيات الصعبة* |
| *فيروس الروتا* |
| *الفيروسات الأخرى* |
| *المتحول الحال للنسج* |
| **[b] العوامل الممرضة غير الغازية** |
| *الايشريشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي (ETEC)*[b] |
| *ضمات الهيضية* |
| *الجيارديا لامبليا* |
| *متماثلة الأبواغ الجرسية* |
| *البويغات الخفية الصغيرة Cryptosporidium parvum* |
| *الأبواغ الحلقية الكايتاناليسية Cyclospora cayetanensis* |
| **[b] الأسباب الجرثومية للتسمم الغذائي المحدث بالذيفان** |
| *العنقوديات المذهبة (فترة حضانة قصيرة 2-6 ساعات)* |
| *المطثات الحاطمة (فترة حضانة أطول 8-14 ساعة)* |
| *العصيات الزرق (فترة حضانة قصيرة وأطول )* |

[a] التخريب المخاطي بواسطة الذيفان.
[b] الإسهال بواسطة الذيفان المعوي الإفرازي.

تضم الذيفانات المستقرة التي تنتجها *الايشرشيا الكولونية* (Stable Toxin ST) متضمنة STa، الذي يسبب إفراز السائل المعوي من خلال تفعيل الغوانيلات سيكلاز. و STb، يسبب إفراز السائل المعوي بآلية غير معروفة حتى الآن. يملك كل من STa وَ STb بدءاً أسرع مده وفعالية أقصر من الذيفان المتغير *للايشرشيا الكولونية*. يمكن أن تنتج الذيفانات المعوية المفرزة أيضاً من قبل جراثيم ممرضة معوية أخرى تسبب الإسهال بشكل رئيسي بواسطة الغزو المباشر (مثل *السالمونيلا التيفية*، *الشيغلا الزحارية*).

## الإسهال المحرض بالذيفان الخلوي

الذيفانات الخلوية عبارة عن عوامل منحلة تقوم بتحطيم الخلايا الظهارية المخاطية بشكل مباشر. تنتج الشيغلا *الزحارية ذيفاناً* (ذيفان الشيغا Shiga) يسبب التهاب كولون تخريبي يشاهد في المرضى المصابين بداء الشيغلا. يتم إنتاج ذيفان خلوي مشابه جداً من قبل ذراري *الايشريشيا الكولونية* النزفية المعوية التي تترافق مع التهاب الكولون النزفي والمتلازمة اليوريمياثية الانحلالية. تتضمن الجراثيم الأخرى القادرة على إنتاج الذيفان الخلوي *المطثيات الحاطمة والضمة نظيرة الحالة للدم*. تتكاثر *المطثيات الحاطمة* والتي تبتلع غالباُ مع اللحم أو لحم الطيور الملوثين ضمن الأمعاء الدقيقة وتنتج ذيفاناً معوياً إفرازياً له فعالية ذيفان خلوي أيضاً يشابه الإسهال المحرض بالذيفان والناجم عن *المطثيات الحاطمة* ذلك الإسهال الناجم عن *العنقوديات المذهبة والعصيات الزرقاء* حيث تكون فترة حضانته قصيرة ومدة المرض قليلة (أقل من 36 ساعة). يمكن *للمطثيات الصعبة* أن تستعمر الأمعاء الغليظة وبوجود المعالجة بالصادات التي تحد من نمو الفلورا الجرثومية الطبيعية. تستطيع هذه المطثيات أن تنتج ذيفانات خلوية قادرة على إحداث تخريب مخاطي شديد مؤدية إلى التهاب كولون يملك مظهراً غشائياً كاذباً أو قد يشابه التهاب الكولون المنتشر الذي يشاهد في داء الشغيلا.

## التسمم الغذائي (الناجم عن الذيفات الخلوية، الذيفات المعوية الإفرازية، و/أو الذيفات العصبية):

يتم ابتلاع بعض الذيفانات مباشرة مع الطعام كما هو الحال في التسمم الغذائي *بالعنقوديات المذهبة* و *العصيات الزرق*. تنمو هذه المتعضيات لتصل إلى تراكيز عالية في الطعام وتسبب الذيفانات التي تنتجها أعراض التسمم الغذائي. وتشمل التظاهرات المميزة للتسمم الغذائي الحاد فترة حضانة قصيرة (2-6 ساعات) ومعدلات هجوم عالية (75٪ تقريباً من السكان هم بحالة خطورة) وإقياءات بارزة (ربما تكون ناجمة عن تأثير الذيفانات العصبية الممتصة على الجملة العصبية المركزية).

يمكن أن تنجم متلازمات التسمم الغذائية ذات فترة الحضانة الأطول قليلاً (8-16 ساعة) عن متعضيات مبتلعة مع الغذاء والتي تقوم بإنتاج الذيفانات أثناء تضاعفها في الأمعاء. في هذه الحالة تنتج *العصيات الزرق* ذيفانات خلوية تشابه الذيفان المتغير (LT) الذي تنتجه *الايشريشيا الكولونية*. وهكذا فإن متلازمة التسمم الغذائي ذات فترة الحضانة الأطول والناجمة عن العصيات الزرق (المترافقة غالباً مع ابتلاع أرز ملوث). قد تشابه الإسهال المحدث *بالإيشريشيا الكولونية* المنتجة للذيفان المعوي (ETEC). تستطيع *المطثيات الحاطمة* أن تنتج كلاً من الذيفان المعوي الإفرازي و الذيفان السام الخلوي بعد ابتلاعها وتضاعفها في الأمعاء، وتنتج أيضاً تسمماً غذائياً ذا فترة حضانة أطول. يكون الغثيان والإقياء أقل وضوحاً من الإسهال في متلازمات التسمم الغذائي التي تكون فترات حضانتها أطول.

## الإسهال الناجم عن العوامل الممرضة الغازية

يكون الإسهال الناجم عن عوامل ممرضة غازية مصحوباً عادة مع حمى وأعراض جهازية أخرى تضم الصداع و الألم العضلي. قد يكون الألم البطني الماغص واضحاً ويمكن أن يقوم المريض بتبرز كميات صغيرة من البراز بفواصل متكررة وتكون مترافقة غالباً مع زحير. تحدث المتعضيات الدقيقة الغازية استجابة التهابية واضحة غالباً. لذا فإن البراز يحوي خلال قيحية، وكميات كبيرة من البروتين، ودم واضح غالباً. نادراً ما ينجم التجفاف الشديد عن هذا النوع من الإسهال لأن حجم سائل الإسهال يكون صغيراً ونادراً ما يتجاوز 750 مل/يوم في البالغين. على الرغم من أن بعض التظاهرات السريرية تكون إحصائياً أكثر تكراراً في الإسهالات الغازية الناجمة عن بعض العوامل الممرضة المعوية (مثلاً: الآلام العضلية الأكثر شدة في داء الشيغلا، ذرى الحرارة الأكثر ارتفاعاً في داء السالمونيلا) إلا أن المميزات الوبائية تكون أكثر فائدة من العلاقات أو الأعراض في تحديد العامل المسبب للإصابة في الإصابات الإسهالية الغازية. (الجدول 102-2).

### داء الشيغلا الحاد

يحدث داء الشيغلا الحاد عندما يتناول الأشخاص المؤهبون الماء أو الطعام الملوث برازياً.

الجدول 102–2. الميزات الوبائية للمرضة المعوية الغازية الشائعة التظاهرات الوبائية

| المتعضيات الدقيقة | التظاهرات الوبائية | الصادات |
|---|---|---|
| *أنواع الشيغلا* | جائحات في مراكز رعاية الأطفال أو منشآت الرعاية، الانتقال من شخص لآخر | نعم |
| *أنواع السالمونيلا اللاتيفية* | أدواء حيوانية، تنجو من التخصيص في المنتجات اللبنية والطيرية واللحمية المعالجة | نادراً |
| *العطيفات الصائمة* | أدواء حيوانية، انتشار واسع في العالم، تنتقل في المنتجات اللبنية | المعالجة المبكرة للمرضى بشدة |
| *اليرسينيا الملهبة للأمعاء و الكولون* | أدواء حيوانية، تنتقل أحياناً بالمنتجات اللبنية | ربما |
| *الضمات نظيرة الحالة للدم* | المياه المالحة الشاطئية، تنتقل بواسطة القريدس والمحار غير المطبوخين جيداً | لا |
| *المطثيات الصعبة* | تتبع دوماً المعالجة بالصادات | نعم |
| *فيروس الروتا* | أوبئة بين الأطفال، انتشار عالمي، غير شائع وخفيف في البالغين | لا |
| *فيروس نورووك* | نموذج جائحات صغيرة، لا يوجد ميل محدد لفئة عمرية | لا |
| *المتحول الحال للنسج* | الانتقال من شخص لآخر، نادراً جداً في الولايات المتحدة وكندا وأوروبا الغربية. | نعم |

يمكن أن يحدث داء الشيغلا بعد ابتلاع 10–100 متعضية دقيقة. ولهذا السبب بشكل رئيسي فإن الانتقال المباشر من شخص لآخر (مثل ما يحدث في مراكز الرعاية اليومية) يكون شائعاً في داء الشيغلا أكثر منه في الأخماج الجرثومية المعوية الأخرى. تتكاثر المتعضية أولاً في الأمعاء الدقيقة محدثة إسهالاً مائياً غير التهابي، بعد ذلك تغزو المتعضية ظهارة الكولون مسببة البراز الدموي المميز. وبعكس *السالمونيلا* فإنه نادراً ما يحدث تجرثم الدم *بالشيغلا*. يتراجع المرض عادة عفوياً بعد 3 إلى 6 أيام إلى أنه يمكن تقصير السير السريري بإعطاء الصادات (راجع الجدول 102–2).

## داء السالمونيلا الحاد

ينتج داء السالمونيلا الحاد عادة عن تناول اللحم أو المنتجات اللبنية أو الطيرية الملوثة. تنتقل *السالمونيلا* اللاتيفية من العالم الصناعي غالباً عن طريق وجبات الطعام المحضرة و المجففة والمعالجة تجارياً. بعكس *الشيغلا* تكون *السالمونيلا* مقاومة للتجفيف. تقوم السالمونيلا اللاتيفية أولاً بغزو الدقاق النهائي. تسبب المتعضية نموذجياً إصابة قصيرة (2 إلى 3 أيام) وتتميز المرض بالحمى والغثيان والإقياء والإسهال. (وهذا مغاير تماماً للإصابة الحموية التي تمتد 3–4 أسابيع و التي لاتترافق عادة مع الإسهال و الناجمة عن *السالمونيلا التيفية*).

## خمج العطيفات الصائمة

يمكن أن تكون العطيفات الصائمية مسؤول عن حوالي ثلث الاسهالات الحموة الحاد في أمريكا الشمالية. يمكن أن تغزو هذه المتعضية كلاً من الأمعاء الدقيقة والكولون. وهكذا يكون نطاق الأعراض واسعاً ويتراوح من المتلازمة ذات النمط الشيغلاني الحادة وإلى الإصابات الإسهالية الأخف ولكن الأكثر بروزاً.

## العوامل الممرضة الغازية الأخرى

تسبب المتعضيات الثلاثة التالية (*اليرسينيا الملهبة للأمعاء و الكولون والضمات نظيرة الحالة للدم والإيشريشيا الكولونية* الغازية المعوية (EIEC)) أيضاً غزواً نسيجياً وإصابات إسهالية حادة يمكن أن لا تميز سريرياً عن تلك الناجمة عن العوامل الممرضة المعوية الجرثومية الغازية الأكثر شيوعاً (الجدول 120–2).

وتسبب سلالة أخرى متميزة من الأيشريشيا الكولونية، H7 E.coli وَ 0157 النزفية المعوية إسهالاً مدماً بدون أدلة على التهاب المخاطية (براز مدمى عيانياً مع كريات بيض قليلة أو غائبة)، وهي نادرة مع حمى قليلة أو بدون حمى. يسبب الذيفان الشبيه بالشيغا Shiga تحطم المخاطية المعوية، والتي يعتقد أنها أيضاً مسؤولة عن المتلازمة الانحلالية اليوريميائية، والتي تحدث في 2 إلى 5٪ من المرضى. في العقد الماضي، كانت EHEC مسؤولة عن اندلاعات متعددة لأدواء إسهالية حادة، وتترافق أغلبها مع هضم لحم الهمبرغر المطبوخ بشكل غير كافٍ.

رغم أن معظم العوامل الممرضة المسببة للإسهال تحدث إما إسهالاً غازياً أو بالذيفان المعوي، إلا أن كلا العمليتين تساهم في الإصابة في بعض الحالات. يغزو بعض الذراري من *الشيغلا و السالمونيلا* اللاتيفية و *اليريسنيا الملهبة للأمعاء و الكولون و العطيفات الصائمة* وتنتج ذيفانات معوية إفرازية في الزجاج. يمكن لمثل هذه الذيفانات المعوية أن تلعب دوراً مساهماً في الإصابات الحادة. إلا أن القدرة الغازية لهذه المتعضيات تكون ذات أهمية أعظم في قدرتها على إحداث المرض.

## الأسباب الفيروسية للإسهال

يغزو كل من فيروس الروتا وعامل نورووك الخلايا الظهارية الزغامية ويخربها مع درجة من الأذية تتراوح من تشويه بسيط في الخلايا الظهارية إلى انسلاخ الزغابات. فرضياً يسبب كل من فيروس الروتا وعامل النورووك الإسهالي عن طريق التدخل في امتصاص المفرزات

المعوية الطبيعية. يمكن أن يحدث هذا من خلال التخريب الانتقائي لذرى الخلايا الزغابية الامتصاصي مع الإبقاء على الخلايا الإفرازية في التجاويف. يمكن أن يحدث لدى المرضى المصابين حمى خفيفة الدرجة وآلام بطنية ماغصة خفيفة إلى معتدلة. يكون البراز مائياً عادة وتشابه محتوياته ما يحدث في الإصابات غير الغازية، مع وجود خلايا التهابية قليلة. وربما بسبب عدم تخريب الكولون.

### الأسباب الأوالية للإسهال

في أمريكا الشمالية، تكون مصاد الجبال الصخرية للمياه المنشأ الرئيسي للجائحات الصغيرة *بالجيارديا لامبليا*. وكما هو الحال في داء الشيغلا يحتاج هذا الداء لابتلاع عدد قليل من المتعضيات لحدوثه. تتكاثر المتعضيات في الأمعاء الدقيقة وترتبط بها وتغزو المخاطية أحياناً، لكنها لاتؤدي إلى تخرب كبير في الخلايا المخاطية. تتراوح التظاهرات السريرية من إصابة إسهالية حموية حادة إلى إسهال مزمن مترافق مع سوء امتصاص ونقص وزن. يمكن وضع التشخيص بإظهار المتعضية سواء في البراز أو في المخاطية العفجية أو بواسطة خزعة الأمعاء الدقيقة . يمكن أن تسبب *المتحولات الحالة للنسج* متلازمات معوية تتراوح من إسهال خفيف إلى التهاب كولون زحاري صاعق مع براز مدمى متكرر وحمى وألم بطني شديد. على الرغم من أن *المتحول الحال للنسج*يملك توزعاً واسعاً في العالم إلا أنه يعتبر سبباً غير شائع للإسهال في الولايات المتحدة. تسبب ثلاثة أواليات أخرى، Cryptosporidium pavum، Cyclospora cayetanensis, Isosporabelli. إصابة إسهالية محددة لذاتها أحياناً في الأفراد الأصحاء سابقاً ويمكن أن تسبب إصابة إسهالية شديدة مهددة للحياة في المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب. يظهر فحص البراز بالـ Entamoeba, Giardia, Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora وقد نحتاج للخزعة أحياناً من أجل التشخيص.

## اعتبارات وبائية عامة

يتعرض الأطفال (حتى سنتين من العمر) في البلاد النامية حيث يكون الإصحاح غير كافياً إلى حوادث متعددة من الإسهال، وهذا يؤدي إلى توليد مناعة معوية لمعظم العوامل المرضة المعوية في البيئة المحيطة بهم. تكون معظم هذه الحوادث الإسهالية خفيفة لكن بعضها قد يكون مهدداً للحياة. في هذه المناطق يسبب فيروس الروتا والـ ETEC (الايشريشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي) معاً الغالبية العظمى من الإصابات الإسهالية، تكون أخماج *الشيغلا* أقل شيوعاً بكثير خلال هذه الفترة.

يحدث لدى الرضع والأطفال الصغار في البلاد الصناعية حوادث إسهالية أقل مما يحدث في البلاد النامية، ويشكل فيروس الروتا العامل المسبب الأكثر شيوعاً. يكون معظم الحوادث خفيفة وتكون أخماج ETEC و *الشيغلا* غير شائعة باستثناء ما يحدث في بعض الجماعات المحددة من السكان (مثل الأفراد الموجودين في منشآت الرعاية).

تكون الإسهالات الخطيرة سريرياً غير شائعة نسبياً في البالغين في أنحاء العالم باستثناء بعض الجائحات المحددة أو الأوبئة شائعة السبب الناجمة عن الطعام أو الماء الملوثين. إلا أنه عندما يزور البالغون غير المكتسبين لمناعة القادمين من البلاد المتقدمة البلاد النامية ويحدث لديهم معدلات حدوث عالية من إصابات الإسهال (إسهال المسافرين) تكون المتعضيات المسؤولة عن هذه الحوادث هي نفسها التي يزورونها.

بالإضافة إلى العوامل المرضة المذكورة سابقاً، يمكن لبعض العوامل المرضة القادرة على الانتقال بالجنس، والتي قد يسبب ادواء إسهالية حادة بين الجنوسيين الفعالين جنسياً (راجع الفصل 106) أن تختلف عن تلك التي تسبب معظم الحوادث في الجمهرة العامة من السكان.

## التشخيص

إن تحديد العامل المسبب أثناء تدبير الإصابات الإسهالية المهددة للحياة لا يعد مهماً مثل الإعاضة السريعة للشوارد المفقودة. يمثل فقد السوائل السبب الرئيسي للإمراضية الخطيرة والوفيات في الأمراض الإسهالية. وعلاوة على ذلك، أثبتت المعالجة بالصادات قيمتها في أقلية قليلة من الحالات فقط (راجع الجدول 102-2). تعد معرفة وبائيات الإصابة أكثر فائدة غالباً من التقنيات المخبرية في تحديد الحالات التي يمكن أن تكون المعالجة بالصادات مفيدة ! يظهر الشكل 102-1 مقاربة منهجية للتشخيص والتدبير.

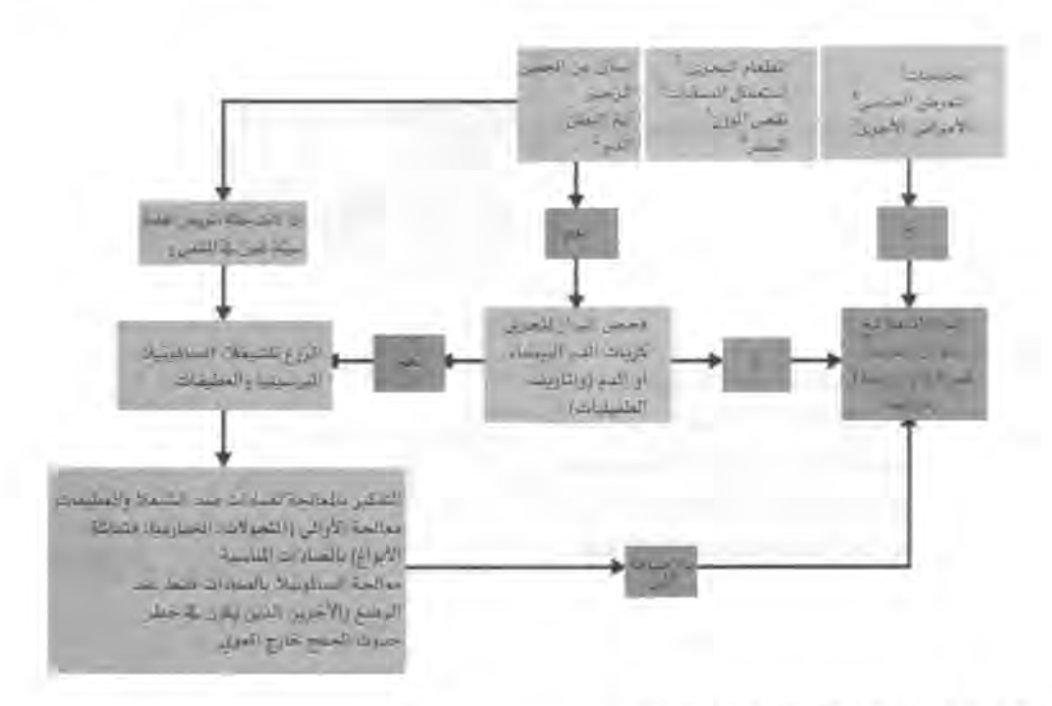
يمكن أن يكون فحص محضرات البراز الملونة بأزرق المتيلين لكشف الكريات الحمر والخلايا القيحية مفيداً في التمييز بين الإصابات الإسهالية الحادة والناجمة عن عوامل ممرضة غازية وتلك الناجمة عن عوامل ممرضة غير غازية. يمكن تحقيق هذا بسهولة بإضافة قطرة واحدة من أزرق المتيلين إلى قطرة واحدة من سائل البراز أو المخاط ثم تعريض المحضر للتجفيف في الهواء وفحص العينة تحت عدسة التكبير القوي الجافة للمجهر. يمكن مشاهدة القليل، إن وجد من الكريات الحمر أو البيض في براز المرضى المصابين بإسهال ناجم عن متعضيات غير غازية (مثل ETEC). يوجد عدد متغاير من الكريات البيض والحمر في الإسهالات الثانوية للجراثيم الغازية (مثل *الشيغلا*) أو الذيفانات الممرضة للخلايا (مثل ذيفان *المطثيات الصعبة*).

يعد التشخيص الدقيق لأي إصابة إسهالية تمتد أكثر من 4 إلى 5 أيام أمراً مهماً لأن هذه الإصابات (مثل الجيارديا) يمكن أن تكون قابلة للاستجابة للمعالجة بصادات معينة. وأكثر من ذلك يمكن أن يعطي التنظير الباطني للمرضى الذين يكون لديهم فحص البراز وزرعه سلبيين، فائدة في تشخيص الأمراض غير الخمجية (مثل التهاب الكولون القرحي، وداء كرون).

## التدبير: مباحث عامة في معالجة إعاضة السوائل

### السوائل الوريدية

تستجب جميع الأمراض الإسهالية الحادة لمعالجة إعاضة السوائل المشابهة، لأن الإسهالات الخمجية الغزيرة في البالغين تسبب وبشكل منسجم نفس نموذج الشوارد المفقودة. يمكن تصحيح فقد السوائل في الإسهال الشديد بسرعة بواسطة التسريب الوريدي لسوائل تقارب تلك



**الشكل 102–1.** مقاربة لتشخيص ومعالجة الإسهالات الخمجية الحادة

1 ـ إذا كان ألم البطن غير المفسر والحمى. يوحي بمتلازمة شبيهة بالتهاب الزائدة فيجب الزرع لكشف اليرسينيا الملهبة للأمعاء والكولون.

2 ـ الإسهال المدمى في غياب الكريات البيض في البراز يشير إلى الأيشريشيا الكولونية المعوية النزفية أو داء المتحولات (حيث تتحطم الكريات البيض من قبل الطفيلي)

3 ـ إن ابتلاع الطعام البحري غير المطهو جيداً يوجه الانتباه نحو خمج الضمات أو الفيروسات المشابهة للنوروولك.

4 ـ يجب إيقاف الصادات المرافقة والتفكير بالمطثيات الصعبة

5 ـ استمرار الإسهال > 5 أيام مع فقدان وزن يوجه نحو داء الجيارديا أو داء المبوغات الخفية أو داء الالتهابي المعوي.

6 ـ يزيد السفر إلى المناطق المدارية ن احتمال الايشريشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي (ETEC) بالإضافة إلى العوامل المرضة الفيروسية، الأوالية (الجيارديا، المتحولات، المبوغات الخفية) وإذا كانت الكريات البيض البرازية موجودة، الجراثيم الغازية

7 ـ يجب أن توجه الأوبئة الانتباه نحو خمج العنقوديات الذهبية، العصيات الزرق، المطثيات الحاطمة، ETEC، الضمات، العطيفات، السالمونيلا، أو الشيغلا.

8 ـ يجب أن يميز تنظير السين في الذكور الجنوسيين الأعراضيين التهاب المستقيم في 15 سم القاصية (الناجم عن خمج فيروس الحلأ، النايسريا البنية، الكلاميديا، الإفرنجي) عن التهاب الكولون (العطيفات، الشيغلا، أو المطثيات الصعبة)

9 ـ يجب التفكير بوجود طيف واسع من العوامل الفيروسية ( HSV، CMV، فيروس الروتا) والجرثومية (مثل السالمونيلا، مقعد المتفطرات الطيرية، المطثيات الصعبة) والأوالية (مثل المبوغات الخفية، متماثلة الأبواغ، المبوغات الدقيقة Microsporidia المتحولات، الجيارديا) في الأثوياء المثبطين مناعياً.

IV= داخل وريدي، ORS= محلول إعادة الإماهة الفموية، WBC= خلايا الدم البيضاء

المفقودة. يكون محلول Ringer معداً مسبقاً ويعطي نتائج منتظمة جيدة. يجب تسريب السوائل الوريدية بسرعة أولا في المرضى الذين لديهم هبوط ضغط. وبعد ذلك، يوجه إعطاء السوائل للحفاظ على الثبات بحسب المظهر السريري للمريض ويضم العلامات الحيوية ومظهر أوردة العنق والاكتناز الجلدي. يعطي التقييم السريري لوحده دليلاً كافياً لإعاضة السوائل في معظم الإصابات الإسهالية الحادة. إذا تم إعطاء السوائل الوريدية بكميات كافية طيلة فترة الإصابة بالإسهال فإن كل مريض مصاب بإسهال بسبب جراثيم منتجة للذيفان يجب أن يشفى بشكل عملي، وتكون المضاعفات (مثل القصور الكلوي الثانوي لانخفاض الضغط) نادر جداً إذا اتبعت هذه المبادئ.

## السوائل الفموية

يمكن تحقيق إعاضة السوائل كذلك بالطريق الفموي باستعمال المحاليل السكرية متساوية التوتر في معظم المرضى المصابين بأمراض إسهالية حادة. يمكن تحضير محلول فعال موحد بإضافة 20 غ من الغلوكوز، 3.5 غ من كلور الصوديوم، 2.5 غ من بيكربونات الصوديوم، 1.5 غ من كلور البوتاسيوم إلى ليتر من ماء الشرب (الجدول 102-3). يجب إعطاء هذه السوائل بكميات كبيرة أولاً، 250 مل كل 15د في البالغين، حتى تشير المشاهدات السريرية إلى استعادة توازن السوائل. تعطى السوائل السكرية - الشاردية لكل ليتر من البراز.

لا تنقص السوائل السكرية - الشاردية الفموية من حجم السوائل المفقودة عن طريق السبيل الهضمي لكنها تسهل امتصاص سوائل كافية لمواجهة الإفراز للسائل بسبب عوامل ممرضة غازية (مثل فيروس الروتا، السالمونيلا) بشكل جيد أيضاً للمعالجة بالسوائل السكرية - الشاردية الفموية، على الرغم من أن الآلية الإمراضية للأمراض

الجدول 102-3. سوائل إعادة الإماهة الفموية

| المكونات (غ/ل) | محتوى الشوارد (محول/ل) |
|---|---|
| NACI - 3.5غ | Na - 90 |
| NAHCO3 - 2.5غ | CL - 80 |
| KCL - 1.5غ | HCO3-30 |
| سكر - 20غ | سكر - 110 |

لإسهالية الناجمة عن المتعضيات الغازية مختلفة تماماً عن تلك الناجمة عن الجراثيم المنتجة للذيفان المعوي.

## المعالجة المضادة للجراثيم

لا تتطلب معظم الإسهالات الخمجية الحادة معالجة بالصادات (راجع الجدول 102-2). من بين الإسهالات الجرثومية غير الغازية، تنقص الصادات من حجم الإسهال بشكل مثير في الكوليرا فقط. يعد الدوكسي سيكلين 300 مغ بجرعة وحيدة هو الخيار الأساسي في المعالجة.

من بين الإسهالات الجرثومية الغازية تنقص المعالجة قصيرة الأمد بالصادات من مدة وشدة داء الشيغلا بشكل كبير. مركبات الكينولون مثل السيبر فلوكساسين، بجرعة 500 ملغ يومياً، إذا كانت المتعضية حساسة له.

يمكن أن تكون المعالجة بالصادات مفيدة أيضاً في إنقاص مدة وشدة التهاب الأمعاء المحدثة *بالير سينيا والعطيفات*. ويكون السيبرو فلوكساسين 500 مغ مرتين *يومياً* لمدة 5 أيام مفيداً ضد هذه العوامل المرضة أيضاً. لا تملك الصادات أي قيمة معروفة في أخماج *الضمات نظيرة الحالة للدم*. يمكن للصادات في التهاب الأمعاء *بالسالمونيلا اللاتيفية غير المضاعف أن تطيل الطرح البرازي للسالمونيلا*. إلا أن معالجة التهاب المعدة والأمعاء *بالسالمونيلا* اللاتيفية يمكن أن تكون مستطبة في حالات معينة للوقاية من تجرثم الدم ومضاعفاته (مثل التهاب السحايا، الخمج في بطانة الوعاء، أخماج الطعوم الوعائية أو المفاصل). وبذلك تكون المعالجة حتى الإقلاع بالسيفالو سبورينات الجيل الثالث أو الكينولون مستطبة في المرضى المثبطين مناعياً والمرضى المصابين بمرض تصلبي عصيدي متقدم والمرضى المصابين بداء الخلية المنجلية والمرضى الذين لديهم طعوم وعائية أو عظمية.

تستطب المعالجة بالصادات وبشكل متناقص في تدبير الإسهال المترافق مع الصادات. يتطور الإسهال المترافق مع الصادات في 1-15٪ من المرضى الذين يتلقون صادات واسعة الطيف وينتج عن الذيفان الخلوي الذي تنتجه المطثيات الصعبة التي تتكاثر في المخاطية الكولونية عندما تضطرب الفلورا الطبيعية. على الرغم من أن الإسهال المترافق بالصادات يتميز عادة بإسهال خفيف إلا أنه قد يحدث التهاب كولون غشائي كاذب مهدد للحياة. ويجب إيقاف الصاد المسؤول في جميع الحالات. في المرضى معتدلي المرض (حمى، تقرحات مخاطية و/أو أغشية كاذبة) يجب البدء بالميترو نيدازول (500 مغ كل 8 ساعات لمدة 7 أيام) بناء على أسس الشك السريري القوي وقبل إثبات التشخيص بمقايسة البراز لكشف ذيفانات *المطثيات الصعبة*. يجب استعمال الفانكومايسين الفموي فقط في الحالات الشديدة. يجب تجنب المعالجة التجريبية بهذه الصادات في المرضى المصابين بإسهال خفيف لأنها قد تؤدي إلى ظهور جراثيم مقاومة للصادات مثل المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين.

تنقص الصادات من مدة وشدة داء الجيارديا، في البالغين يبدو أن الميترو نيدازول 250 مغ كل 8 ساعات لمدة 3 أيام والكيناكرين 300 مغ/يوم كل 7 أيام لهما فعالية متساوية. يتطلب داء المتحولات المعوي الحاد معالجة بالصادات. ويعد الميترو يندازول 750 مغ كل 8 ساعات لمدة 5 أيام الخيار الأول في المعالجة. تنقص مدة الإسهال الناجمة عن *متماثلة الأبواغ الجرسية* بشكل كبير بإعطاء التري ميتبريم - سولفا ميتوكسازول مرتين يومياً لمدة 5 أيام.

## الوقاية بمضادات الجراثيم

تعد الصادات الوقائية فعالة في الوقاية من إسهال المسافرين والذي ينجم غالباً عن ETEC. يكون كل من Daxycycline وَ التري ميتوبريم - سولفاميتو كازول فعالاً لوحده عندما يؤخذ مرة يومياً لمدة 3 أسابيع - إلا أنه وبسبب الاستجابة السريعة في معظم المرضى للمعالجة المبكرة بأي من هذه الأدوية الثلاثة فإن الخطورة الكافية لهذه الأدوية (التأثيرات المعاكسة) تفوق أهمية مزاياها الوقائية في معظم الحالات.

## المعالجة العرضية

لا تكون المعالجة العرضية الداعمة ضرورية لكنها قد تعطي راحة عرضية معتدلة في الإسهالات الخمجية الحادة المترافقة مع ألم البطن الماغص. يمكن أن تحسن ساليسيلات البزموت 0.6 غ كل 6 ساعات من أعراض إسهال المسافرين، كما أن الأدوية التي تنقص حركية الأمعاء (مثل الكودئين، الديفينو كسيلات، اللوبيراميد) تريح أيضاً الألم البطني الماغص المترافق مع العديد من الأدواء الإسهالية الحادة لكنها خطرة لأنها يمكن أن تعزز من شدة الإصابة في داء الشيغلا، النمط الرئيسي للإسهالات الجرثومية الغازية.



الفصل 103

# أخماج العظام والمفاصل

## التهاب المفاصل Arthritis

تحدث جميع حالات التهاب المفاصل الخمجية في المفاصل الطبيعية بعد الانزراع الدموي في المفصل لدى البالغين. في حالات نادرة، يمكن أن يؤدي الرض داخل المفصلي إلى التهاب مفصل انتاني. تضم العوامل المسببة لالتهاب المفاصل الخمجي، الجراثيم والفيروسات المتفطرات والفطور. أيضاً تستطيع بعض الفيروسات مثل فيروس التهاب الكبد الباني أن تسبب التهاب مفاصل متعدد عن طريق ترسب المعقدات المناعية. تبطن الآليات المناعية أيضاً متلازمات التهاب المفاصل المشاهدة بعد الإسهال الناجم عن *السالمونيلا، الشيغلا، اليرسينيا والمطثيات الصعبة*. ويتشارك معظم الأفراد الذين يصابون بمتلازمة التهاب المفاصل بعد الزحار بمستضد الكريات البيض البشرية HLA B 27 (راجع الفصل 79).

## التهاب المفاصل الحاد

تؤهب أمراض المفاصل والباطنة وخاصة الداء الريثاني لحدوث التهاب المفاصل الإنتاني. يعطي العديد من المرضى المصابين بالتهاب مفاصل إنتاني قصة رض مفصلي سابقة لأعراض الخمج. بشكل يمكن إدراكه، يسمح تهتك الأوعية أثناء تجرثم الدم العابر اللانوعي بسقوط الجراثيم في الغشاء الزليلي أو السائل المفصلي النزفي أو الرضي مؤدياً إلى بدء الخمج.

### الجرثوميات

تعد العنقوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل الانتاني (الجدول 103-1). يكون المرضى المصابون بأمراض مفصلية باطنة ومدمنوا المخدرات الوريدية في خطر خاص لحدوث الخمج بهذه المتعضية. تعد الزوائف الزنجارية سبباً هاماً آخر لالتهاب المفصل الإنتاني لدى مدمني المخدرات الوريدية.

تعد العصيات سلبية الغرام الأخرى أسباباً غير شائعة لالتهاب المفصل الانتاني وتوجد بشكل رئيسي بين المرضى المسنين الموهنين المصابين بالتهاب مفاصل مزمن. تعد النايسيريا البنية العامل المرض الأكثر احتمالاً في البالغين الأصغر من 30 سنة. وتكون المعزولات المسببة لخمج البنيات المنتشر مع التهاب المفاصل مقاومة عادة للقتل بالمصل العادي.

### التظاهرات السريرية

تكون أعراض التهاب المفصل الانتاني موجودة عادة قبل أيام قليلة فقط من توجه المريض نحو الطبيب. تكون الحمى شائعة ويمكن أن تحدث قشعريرة نافضة. تعد الركبة المفصل الأكثر إصابة ويكون مؤلماً ومتورماً عادة. يمكن أن يوجد السائل في معظم المفاصل المصابة ويكون تحدد الحركة واضحاً. إلا أنه في بعض الحالات وخاصة في المرضى المصابين بداء ريثاني مبطن والذين يتلقون معالجة بالستيروئيدات القشرية قد تكون الموجودات السريرية المشيرة للخمج خفيفة. في هؤلاء الأفراد الذين يكونون في خطر كبير لالتهاب المفاصل الانتاني يمكن أن يكون الخمج الإضافي للإصابة السابقة صعب التمييز من نوبات الأمراض الباطنة المتعددة. تكون الأعراض المتناظرة في المفاصل المتعددة أكثر إشارة نحو حدوث هجمة رثوية. إلا أن حوالي 10٪ تقريباً من حالات التهاب المفاصل الإنتاني تصيب أكثر من مفصل.

### التشخيص التفريقي لالتهاب المفاصل

#### الوحيد المفصل أو متعدد المفاصل الحاد:

تستطيع الترسبات البللورية (نقرس حمض البول، النقرس الكاذب بيروفوسفات الكالسيوم)، الداء الريثاني، الذئبة الحمامية الجهازية وأدواء المفاصل التنكسية أن تؤدي إلى التهاب مفصل وحيد حاد. يمكن أن تظهر الصور الشعاعية أدلة على ذات العظم والنقي، توفيات النقرسgouty Tohpe، أو التكثفات الخطية لداء الكلاس الغضروفي التي تعد مميزة للنقرس الكاذب. يجب بزل جميع المفاصل الممضة المتورمة الحمراء. ويجب زرع السائل الزليلي هوائياً ولا هوائياً. يجب فحص المحضرات الملونة بغرام واللطاخات الرطبة للسائل باستخدام المجهر المستقطب للبحث عن البللورات. يكون تعداد وكيماويات الكريات البيض في السائل الزليلي ذات قيمة محددة في التشخيص التفريقي لالتهاب المفصل الانتاني المشكوك. إلا انه وكقاعدة عامة، يوحي تعداد الكريات البيض (WBC) في السائل الزليلي الأكثر من 100.000 خلية/ميكرو ليتر بوجود خمج أو مرض محرض بالبللورات (راجع الجدول 78-3). يجب الحصول على زروع دم في جميع حالات التهاب المفصل الانتاني المشكوكة.

### المعالجة

يشمل التدبير في التهاب المفصل الانتاني الحاد عنصرين رئيسين وهما التفجير والصادات. يجب أن تزيل عملية البزل الأولى بالإبرة للمفصل الانتاني قدر المستطاع من السوائل. يجب أن يكون اختبار الصادات مبنياً على التظاهرات السريرية ونتائج تلوين غرام. يمكن معالجة خمج العنقوديات بالبنسلينات المقاومة للبنسليناز أو الفانكومايسين. يجب معالجة خمج البنيات بالسفترياكسون 1غ كل 24 سا لمدة 10 أيام، كما يجب أن يعالج التهاب المفصل الناتج عن العصيات سلبية الغرام بالأمينو غليكوزيد أو الكينولون مثل السيبروفلوكساسين بالإضافة إلى أي داء آخر فعال ضد العصيات سلبية الغرام مثل

الجدول 103-1. التهاب المفاصل الخمجي - الحاد

| | العامل المسبب | المميزات |
| --- | --- | --- |
| جرثومي | عنقوديات مذهبة | الأكثر شيوعاً، وحيد المفصل عادة وتصيب المفاصل الكبيرة |
| | *النايسريا البنية* | الأكثر شيوعاً لدى الشباب البالغين الفعالين جنسياً، تكون عادة عديدة المفاصل في البداية، تترافق غالباً مع آفات جلدية. |
| | *الزوائف الزنجارية* | محصورة بشكل كبير بمدمني المخدرات الوريدية، تصب غالباً المفصل القصي الترقوي |
| فيروسي | *فيروسات التهاب الكبد البائي، الحصبة، النكاف، فيروس بارفو* | عديدة المفاصل عادة مع انصباب مفصلي قليل وتعداد كريات بيض محيطي طبيعي. |

السيفالو سبورين. وفي مدمني المخدرات الوريدية يجب أن يكون الدواء الثاني فعالاً ضد الزوائف، ولذلك تستطب البنسلينات واسعة الطيف مثل البيبراسلين أو السيفالو سبوريئات الجيل الثالث مثل السيفتاز يديم. يجب معالجة التهاب المفاصل الناجم عن *العنقوديات المذهبة* أو العصيات سلبية الغرام بالصادات لمدة 4-6 أسابيع. وإلا فإن المعالجة بالصادات لمدة 2-3 أسابيع تكون كافية للقضاء على الخمج.

تتراكم السوائل عادة في المفاصل الإنتانية مرة أخرى (مع الاستثناء الملحوظ للمفاصل المخموجة بالبنيات) بعد المعالجة البدئية. يجب أن تفرغ هذه التركمات بالبزل المتكرر بالإبرة عند الحاجة. تشمل استطبابات التفجير الجراحي المفتوح للمفصل الفشل في هبوط تعداد الكريات البيض في السائل المفصلي بعد 5 أيام من المعالجة بالصادات والبزل المتكرر بالإبرة، ووجود سائل ذو فجوات ضمن المفصل. يُفجر التهاب المفاصل الإنتاني في الحوض عادة جراحياً بسبب الصعوبة والخطورة الكامنة لبزل المفصل المتكرر بالإبرة. يجب التفكير بالتفجير الجراحي المبكر أيضاً في الأخماج المفصلية بالعصيات سلبية الغرام *والعنقوديات المذهبة*. تعد ذات العظم والنقي اختلاطاً غير شائعاً لالتهاب المفصل الإنتاني غير المعالج أو المعالج بشكل غير ملائم. في الحالات التي يتأخر فيها التشخيص والمعالجة يجب إجراء صور شعاعية للمفصل المصاب في بدء وانتهاء المعالجة.

## التهاب المفاصل العديد

لا يمكن عزو التهاب المفاصل الذي يصيب مفاصل متعددة عادة للغزو الجرثومي المباشر. في العديد من الحالات يمثل التهاب المفاصل العديد عملية متواسطة مناعياً. يمكن أن تتظاهر الحمى الرثوية الحادة والتي هي استجابة مناعية متأخرة لخمج العقديات المجموعة A، على شكل التهاب مفاصل متنقل غير متناظر في الركبتين، الكاحلين، المرفقين، الرسغين. توجد الإصابة القلبية، العقيدات تحت الجلد، أو الحمامى الهامشية في عدد قليل من الحالات. يوجد لدى معظم المرضى دلائل مصلية على الخمج العقدي الحديث. وتكون أضداد ASLO (أضداد الستريتوليزين 0) وأضداد DNAse و أضداد الهيالو رونيداز متواجدة عادة. تكمن أهمية وضع تشخيص الحمى الرثوية في الحاجة إلى الوقاية طويلة الأمد ضد خمج العقديات واستجابة هذه الإصابة السريرية للساليسيلات. يمكن أن تترافق الأخماج الفيروسية مثل التهاب الكبد B والحصبة والبارفو فيروس والنكاف مع التهاب المفاصل العديد.

ينتج التهاب المفاصل في النكاف والحصبة عن الخمج المباشر للنسيج المفصلي، أما في فيروس التهاب الكبد البائي فيكون التهاب المفصل ثانوياً للاستجابة المناعية للثوي ضد الفيروس، تكون هذه العمليات محددة لذاتها. يجب التفكير بداء المصل، النقرس عديد المفاصل، داء السار كوئيد، الداء الريثاني وأدواء النسج الضام الأخرى في التشخيص التفريقي. ولأن 10٪ من حالات التهاب المفاصل الانتاني تصب أكثر من مفصل واحد فيجب بزل جميع المفاصل الملتهبة الحادة الحاوية على سائل لنفي الخمج الجرثومي.

يمكن أن يتظاهر الخمج بالبنيات المنتشر (راجع الفصل 106) بحمى، التهاب أغماد الأوتار أو التهاب مفاصل يصيب مفاصل عديدة مع طفح مميز. يمكن أن يكون الطفح حبرياً لكنه يتألف عادة من عدة إلى عشرات البثرات على قاعدة حمامية. تكون الزروع المأخوذة من السائل المفصلي سلبية عادة في هذه المرحلة لكن زرع الدم يكون إيجابياً غالباً، ويمكن أن يظهر تلوين غرام للبثرة العامل الممرض. يكون السيفترياكسون 1غ/يوم لمدة 10 أيام شافياً.

## التهاب المفاصل المزمن

يمكن أن تؤدي المتفطرات والفطور إلى التهاب مفاصل كليل متطور ببطء يصيب عادة مفصلاً واحداً فقط أو عدة مفاصل متجاورة مثل تلك المفاصل الموجودة في الرسغ واليد (الجدول 103-2) ويمكن أن تكون الحمى منخفضة الدرجة أو غائبة. يمكن أن تكون زروع السائل المفصلي سلبية لا يملك بعض المرضى المصابين بالتهاب مفاصل درني أي دليل على إصابة فعالة في الرئة. وكقاعدة عامة، يجب أخذ خزعة للزرع والفحص النسيجي من الغشاء الزليلي لدى المرضى المصابين بالتهاب مفصل وحيد مزمن يشير وجود الحبيبومات إلى احتمال وجود خمج متفطري أو فطري، يجب أن يؤكد الزرع التشخيص.

الجدول 103-2. أسباب التهاب المفاصل الخمجي - المزمن

| |
| --- |
| التدرن |
| المتفطرات اللادرنية |
| الفطور |
| داء لايم (قليل المفاصل) |

يعالج التهاب المفاصل الفطري بالأمفوتريسين B ويجب أن يعالج التهاب المفاصل المتفطري لمدة 18 شهراً بدوائين فعالين ضد المعزولات المتفطرية على الأقل. وبسبب أن بعض المعزولات المتفطرية المسببة للمرض المفصلي تكون غير سلية فقد تكون هناك حاجة لإجراء اختبار حساسية واسع لاختيار المعالجة المناسبة بالصادات.

تعد الملتويات. *بوريليا بور عذور فيري*، العامل الممرض المسؤول عن داء لايم. بعد عدة أشهر وحتى سنتين من عضة اللبود والطفح المميز للحمامى الزمنة المهاجرة. يصاب بعض المرضى بالتهاب مفاصل متقطع يصيب مفصلاً وحيداً أو آعمدة مفاصل، ويشمل عادة الركبة.

يمكن أن يؤدي التهاب المفاصل المزمن هذا إلى تخرب المفصل إلا أن الحمى تكون غير شائعة. تستطيع المعالجة بالسيفترياكسون الوريدي 4 غ/يوم لمدة 14-21 يوماً أن توقف تقدم الإصابة في معظم الحالات (راجع الفصل 94).

## التهاب الجراب الزليلي الانتاني

ينتج التهاب الكيس الزليل، الإنتاني عن *العنقوديات المذهبة* دائماً تقريباً ويصيب النتوء المرفقي أو الجيب أمام الداغصة. في معظم الحالات توجد قصة خمج سابق أو تهيج للجلد المغطي للجيب. بالفحص يكون الجلد فوق الجيب محمراً ومتقشراً غالباً. يملك الجيب قواماً عجينياً ويمكن معرفة وجود السائل بالفحص الدقيق. يعد الرشف بالإبرة أو التفجير الجراحي بالإضافة إلى الصادات الفعالة ضد العنقوديات شافياً. تحتاج الحالة أحياناً إلى معالجة طويلة الأمد بالصادات (>4 أسابيع) حتى حصول الشفاء.

## ذات العظم والنقي

تحدث أخماج العظم إما كنتيجة للانتشار الدموي أو من خلال الامتداد من خمج موضعي.

### ذات العظم والنقي دموية المنشأ

يحدث هذا الخمج بشكل آكبر في العظام الطويلة أو أجسام الفقرات (الجدول 103-3). وتكون ذروة التوزع العمري لهذه الإصابات لدى الأطفال والأعمار المتقدمة. يشمل الأفراد المؤهبين لحدوث ذات العظم النقي دموية المنشأ مدمني المخدرات الوريدية، والأفراد الذين يكونون في خطر حدوث أخماج *بالعنقوديات المذهبة والزوائف الزنجارية*، والمرضى المصابين باعتلال خضاب الدم حيث تخمج السالمونيلا اللاتيفية لديهم المناطق المحتشية في العظم. لقد ظهرت *العنقوديات البشروية* كعامل ممرض مشفوي هام عند المرضى الذين يستعملون القثاطر الوريدية المخموجة. كما في المرضى المصابين بالتهاب مفصل انتاني، يعطى المرضى المصابون بذات عظم ونقي دموي المنشأ قصة رض سابق للأعراض يوحي بوجود تجرثم دم لانوعي قد سبب خمجاً في النسيج المرضوض.

يتظاهر المرضى المصابون بذات عظم ونقي دموية المنشأ الحادة عادة ببدء حاد للألم، مضض وحمى. وقد يوجد تورم نسج رخوة فوق العظم المصاب. يميز الفحص السريري في معظم الحالات ذات العظم والنقي الحادة عن التهاب المفاصل الإنتاني لأن مدى حركة المفصل

الجدول 103-3 العوامل المؤهبة لذات العظم والنقي دموية المنشأ

| الحالة | العامل الممرض المحتمل |
|---|---|
| إدمان المخدرات الوريدية | *العنقوديات المذهبة / الزوائف الزنجارية* |
| القثطرة الوريدية | *العنقوديات المذهبة / العنقوديات البشروية / أنواع المبيضات* |
| أخماج السبيل البولي | *الجراثيم المعوية* |

يكون مصوناً في ذات العظم والنقي. في الأسبوعين الأوليين من الإصابة يمكن أن تكون الصور الشعاعية سلبية أو تظهر تورم نسيج رخو فقط. في حين يكون التصوير الماسح باستعمال التكنيتيوم أو الغاليوم إيجابيين دوماً لكن التصوير الماسح بالتكنيتيوم قد يكون إيجابياً أيضاً في حالة ازدياد التوعية أو ازدياد تشكل العظم لأي سبب كان.

يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي MRI تسجع العظم ونقص كثافة الإشارة في الزمن الأول (T1–weighted) وزيادة كثافة الإشارة في صور T2–weighted (الزمن الثاني) قبل ظهورها على الصور الشعاعية البسيطة. بعد أسبوعين من الخمج تظهر الصور الشعاعية البسيطة عادة بعض الشذوذات. بعض حالات ذات العظم والنقي غير المعالجة مشكلة مناطق من الارتقاع أو التخمج السمحاقي تتبعها زيادة تشكل العظم (التصلب). تكون سرعة التثفل (ESR) مرتفعة عادة. كما يرتفع تعداد الكريات البيض أيضاً.

يجب اعتبار كل مريض مصاب بألم ظهر وحمى أنه مصاب بخمج خطر حتى يثبت العكس. يكون تشنج العضلات جانب الفقارية شائعاً في المصابين بذات عظم ونقي فقرية لكنه غير نوعي. يشير وجود المضض النقطي فوق العظم إلى وجود خمج موضع. يجب الحصول على قصة كاملة مع إجراء فحص عصبي دقيق. توحي الاضطراب في الأمعاء أو المثانة أو في القوة أو الحس في الطرفين السفليين بإمكانية إصابة الحبل الشوكي بواسطة الخراج الشوكي فوق الجافية مع أو بدون ذات عظم ونقي. يعد الخراج الشوكي فوق الجافية إسعافاً جراحياً. ويمكن التحدي في وضع التشخيص قبل ظهور الأعراض العصبية (راجع الفصل 107). يعطي التصوير بـ MRI تحديداً ممتازاً للخراج فوق الحافية أو الجانب الفقار ويعد الإجراء التشخيصي الأول. ويوجب ظهور الخراج فوق الحافية التدخل السريع إما جراحياً أو في حالات معينة، بالتفجير الموجه بالتصوير الطبقي المحوري. يمكن لتصوير النخاع الإسعافي أن يستعمل كبديل لتأكد التشخيص.

على الرغم من أن معظم حالات ذات العظم والنقي دموية المنشأ تكون ذات تظاهرات حادة، إلا أن بعضها وخاصة تلك التي تصيب أجسام الفقرات لدى مدمني المخدرات الوريدية يمكن أن يأخذ سيراً بطيئاً. قد يكون هؤلاء المرضى مصابين لمدة أكثر من عام بألم وحمى منخفضة الدرجة. تكون الصور الشعاعية غير طبيعية لكنها قد تظهر انهداماً من أجسام الفقرات. وأكثر ما يحدث هذا في أخماج *الزوائف الزنجارية* لكنه قد تتظاهر أنواع *المبيضات والعنقوديات المذهبة* أحياناً بنفس الطريقة. تكون زروع الدم إيجابية في حوالي نصف الحالات

الحادة من ذات العظم والنقي. يجب أن يجرى للمرضى المصابين بذات عظم ونقي حادة خزعة بالإبرة وزرع للعظم المصاب ما لم تكن نتائج زرع الدم معروفة قبل ذلك.

يجب أن تستمر المعالجة بالصادات لمدة 4-6 أسابيع باستعمال أدوية فعالة ضد العامل الممرض.

## ذات العظم والنقي الثانوية لامتداد الخمج الموضعي

تؤهب الأخماج الموضعية لذات العظم والنقي في العديد من الحالات (الجدول 103-4). الحالة الأولى هي بعد الرض النافذ أو الجراحة حيث تستطيع الأخماج الموضعية الوصول للعظم المرضوض. تكون العنقوديات والعصيات سلبية الغرام في الأخماج بعد الجراحة هي المسيطرة. يوجد عادة دليل على خمج الجرح في الحمامى، التورم، ازدياد المضض بعد الجراحة، والتفجير ويكون الحادث الرضي الصغير المترافق مع ذات عظم ونقي ناجماً إما عن عضة إنسان أو حيوان. يمكن أن تؤدي عضة الإنسان، إذا كانت عقيمة كفاية، إلى ذات عظم ونقي ناجمة عن الفلورا الفموية اللاهوائية. تؤدي عضة القطط إلى تطور ذات عظم ونقي بشكل معروف لأن أسنانها الطويلة والحادة الدقيقة غالباً ما تخترق السمحاق. تكون *Pasteurell Multocida* العامل الممرض الأشيع في هذه الحالة. وتستطب المعالجة بالبنسلين G 10 مليون وحدة/يوم لمدة 4 إلى 6 أسابيع.

قد تؤهب العلاقة الوطيدة بين الأسنان والنسج حول السن وبين عظام الفك العلوي والفك السفلي، إلى ذات عظم ونقي بعد الخمج الموضعي. يعد تضير النسيج المتنخر والبنسلين هما المعالجة ذات الخيار الأول لأن اللاهوائيات الحساسة للبنسلين تكون شائعة في هذا الخمج.

الحالة الثالثة التي يؤهب فيها الخمج الموضعي لذات العظم والنقي هي حالة القرحة المخموجة أو قرحة الاضطجاع. قد تنتقح قرحات الضغط في العجز أو المناطق الفخذية إلى العظم المجاور وتسبب حدوث ذات عظم ونقي (راجع الفصل 100) بسبب وجود فلورا مختلطة تحوي متعضيات لاهوائية. يطور المرضى المصابين بالداء السكري غالباً تقرحات في الأباخس والقدمين مع تطور محتمل لذات العظم والنقي. تكون اللاهوائيات، العقديات، العنقوديات والعصيات سلبية الغرام مشاركة غالباً في هذه الأخماج (راجع الفصل 100). تتضمن المعالجة التضير (غالباً البتر في حالة السكري) والصادات الفعالة ضد العوامل الممرضة المتورطة.

## ذات العظم والنقي المزمنة

تؤدي ذات لعظم والنقي غير المعالجة أو المعالجة بشكل غير ملائم إلى نخرة لا وعائية في العظم وتشكل جزر عظمية مخموجة وغير موعاة تدعى الشظايا Sequestra. يمكن أن يتحمل المرضى المصابون بذات عظم ونقي مزمنة هذا الخمج بشكل جيد مع حدوث هجمات متقطعة من فعالية المرض تتظاهر بزيادة الألم الموضعي وتطور تفجير المادة المخموجة عبر قناة الجيب. وقد تحمل بعض المرضى ذات العظم والنقي لعشرات السنين. يكون فقر الدم طبيعي الصباغ طبيعي حجم الخلايا بسبب المرض المزمن شائعاً في هذه الحالة. وأحياناً يضاعف الداء النشواني ونادراً ما يضاعف الساركوم العظمي هذا الاضطراب.

تعد *العنقوديات المذهبة* مسؤولة عن الغالبية العظمى من حالات ذات العظم والنقي المزمنة، والاستثناء الرئيسي هو في المرضى المصابين بفقر دم الخلية المنجلية حيث قد تسبب السالمونيلا اللاتيفية لديهم خمجاً مزمناً في العظام الطويلة.

إن الزروع المأخوذة من نزح قناة الجيب لا تعكس بشكل موثوق العوامل الممرضة المشتركة في الخمج. يتأثر التشخيص والشفاء بإجراء التضير الجراحي للمادة المتنخرة يتبعه إعطاء مديد للصادات الفعالة ضد المتعضيات الموجودة في العينات الجراحية.

تستطيع المتفطرات وخاصة *المتفطرات الدرنية* أن تسبب ذات عظم ونقي مزمنة. تعد الأجزاء الأمامية لأجسام الفقرات الأماكن الأكثر شيوعاً للخمج. يعد الانتشار الدموي والانتقال اللمفاوي أشيع الطرق المحتملة للخمج. يمكن أن تضاعف الخراجات جانب الفقرية (تدعى غالباً خراجات باردة بسبب فقد علامات الالتهاب الحاد) هذا الخمج. يمكن إثبات التشخيص بواسطة الفحص النسيجي وزرع المادة المخزوعة وتكون المعالجة بالأدوية المضادة للسل شافية عادة.

### آفـــــاق مســـــتقبلية

- افضل التقنيات من أجل تشخيص ومعالجة ذات العظم والنقي السكرية
- افضل الطرق لمراقبة وتدبير ذات العظم والنقي المزمنة.

**الجدول 103-4.** ذات العظم والنقي الثانوي لانتشار مجاور

| الحالة | العوامل الممرضة المحتملة |
|---|---|
| جراحة رض | العنقوديات المذهبة العصيات سلبية الغرام الهوائية |
| عضة الكلب أو القطة | الباستوريلا المولتو سيدية |
| عضة الإنسان | لاهوائيات حساسة للبنسلين |
| أخماج حول السن | لاهوائيات حساسة للبنسلين |
| القرحات الجلدية | متعضيات هوائية ولاهوائية مختلطة. |

XVI الفصل 104

# أخمـــاج السـبيل البولـــي

إن كلا من الاحليل والمثانة والكلية والبروستات يكون معرضاً للخمج. تسبب معظم أخماج السبيل البولي (UTIs) أعراضاً موضعة، إلا أن التظاهرات السريرية لاتشير دوماً إلى مكان الخمج بدقة. إضافة إلى أن المعايير المستخدمة من قبل المخابر السريرية المختلفة لتأكد خمج السبيل البولي تكون متباينة. إن هدف هذا الفصل هو تبسيط المقاربة السريرية والمخبرية لتشخيص ومعالجة UTIs. تناقش الأخماج المترافقة مع استخدام القثاطر البولية المديدة في الفصل 105.

## التهاب الإحليل Arthritis

يعد التهاب الإحليل بشكل رئيسي من أخماج الأفراد الفعالين جنسياً وخاصة الرجال. وتكون الأعراض عبارة عن ألم وحرقة احليلية أثناء البتول ويكون هناك بعض النجيج في الصماخ الإحليلي. قد يكون التهاب الإحليل ناجماً عن البنيات إلا آن التهاب الإحليل اللابني هو الأكثر تكراراً في أمريكا الشمالية. يمكن أن ينجم التهاب الإحليل اللابني عن *المتدثرة التراخومية* أو *اليوروبلاسما الحالة للبولة* وأقل شيوعاً *الشعرات المهبلية* أو فيروس الحلأ يناقش تشخيص ومعالجة التهاب الإحليل في الفصل 106.

## التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية Cystitis and pyelonep hritis

### الوبائيات

تكون الأخماج الجرثومية في المثانة (التهاب المثانة Cystitis) والكلية (التهاب الحويضة والكلية Pyelo nephritis) أكثر شيوعاً في النساء وتزداد نسبة الحدوث مع تقدم العمر. وتشمل العوامل المؤهبة لأخماج السبيل البولي UTI استعمال الأجهزة (مثل القثاطر وتنظير المثانة)، الحمل، الشذوذات التشريحية للسبيل البولي التناسلي والداء السكري.

### الآلية الإمراضية

على الرغم من آن بعض أخماج الكلية قد تنشأ كنتيجة للانتشار الدموي إلا أن معظم أخماج السبيل البولي UTIs تصعد عن طريق باب الدخول في الإحليل. إن معظم العوامل المرضة المسؤولة عن أخماج السبيل البولي المكتسبة في المجتمع هي جزء من فلورا المعوية الطبيعية للمريض. تعد *الايشريشيا الكولونية* المعزولة الأكثر شيوعاً. وقد يسبق استعمار المهبل والمخاطية حول الإحليل خمج السبيل البولي التناسلي لدى النساء. وتكون الجراثيم القادرة على الالتصاق بالخلايا الظهارية أكثر احتمالاً لإحداث أخماج السبيل البولي UTIs. وقد يفسره الإحليل الذكري الأطول و الأكثر حماية في نسب الحدوث المنخفضة لأخماج السبيل البولي في الرجال. يمكن أن تسبح الجراثيم المتحركة نحو الأعلى، كما أن قلس البول من المثانة نحو الحالبين يمكن أن يؤهب لتطور خمج الكلية.

### التظاهرات السريرية

يكون الألم فوق العانة والانزعاج أو حس الحرقة أثناء التبول وتكرر التبول أعراضاً شائعة لخمج السبيل البولي. يوحي ألم الظهر أو الخاصرة أو حدوث الحمى بأن الخمج ليس محصوراً بالمثانة (التهاب المثانة) بل يصيب الكلى (التهاب الحويضة والكلية) أو البروستات أيضاً. غير أن التظاهرات السريرية غالباً ما تفشل في التفريق بين التهاب المثانة البسيط والتهاب الحويضة والكلية. يمكن إظهار نصف الأخماج التي يبدو أنها تصيب المثانة سريرياً تقريباً بواسطة الأجهزة والتقنيات المتخصصة الأخرى التي تؤثر على الكلى. قد لا يبدي المرضى المسنون أو المقعدون المصابون بخمج في السبل البولي أي أعراض تشير إلى السبيل البولي ويمكن أن يتظاهر فقط بحمى أو تبدل حالة عقلية أو انخفاض ضغط.

### التشخيص المخبري

يظهر تحليل عينة البول المأخوذة من منتصف التبول من مرضى مصابين بخمج في المثانة أو الكلية كريات دم بيضاء (WBCs)، ويظهر كريات دم حمراء أيضاً وازدياداً طفيفاً في كمية البروتين. إن وجود زيادة في عدد الكريات البيض (بيلة قيحية في عينة البول المأخوذة من منتصف التبول) تشير إلى احتمال خمج السبيل البولي. إلا أنه وبسبب أن معظم المخابر تعد الكريات البيض من خلال فحص رسابة عينة البول المرسبة ولأن عدد الكريات البيض في البول يمكن أن يتبدل تبعاً لدرجة تركيز البول. فإن تقييم البيلة القيحية لا يكون دقيقاً. وكقاعدة عامة فإن أي عينة بول مثفلة تظهر أكثر من 5-10 كرية بيضاء في كل ساحة ذات تكبير عالي لا تعتبر طبيعية. يجب إجراء إعادة تعليق البول المكثف بلطف بواسطة نبيبة باستور بحيث لاتتشوه الأسطوانات. يشير وجود أسطوانات الكريات البيض في عينة البول المخموج إلى وجود التهاب حويضة وكلية. يمكن مشاهدة الجراثيم في رسابة البول ويمكن أن تحدد بسهولة بواسطة تلوين غرام.

في الوقت الحاضر معظم المخابر السريرية تعتبر أن النمو الجرثومي لأكثر من $10^5$ وحدة مكونة للمستعمرات/مل مؤشراً على الخمج. لقد أشارت الدراسات إلى أن العدد الأصغر من الجراثيم (على الأقل $10^2$/مل) يستطيع أن يحدث UTIS، ويجب استعمال على المستوى الحدي المنخفض في الأشخاص العرضيين المقترح حدوث

UTI لديهم. ويكون الخطر في تفسير نتائج زرع البول إذا تركت العينة بدرجة حرارة الغرفة لمدة عدة ساعات قبل زرعها. تستطيع الجراثيم أن تتكاثر. وهذا يسبب تعداد جراثيم مرتفع خادع. ولهذا السبب يجب ألا يؤخذ البول للزرع من كيس القثطرة. كما يجب أن تجمد العينات التي لايمكن زرعها بسرعة. تعد الاختبارات الكيماوية الحيوية الهادفة لكشف البيلة الجرثومية غير موثوقة عندما تكون أعداد الجراثيم منخفضة.

## المعالجة والنتيجة

يشفى معظم المرضى المصابين بالتهاب المثانة خلال 3 أيام من تنازل الصادات الفموية (مثل، التري ميتوبريم، سولفاميتو كسازول أو الكينولونات). يؤكد الزرع والتحسس التشخيص وفيما إذا كانت الصادات فعالة ضد العامل المرض، ولكن يمكن لهذه الفحوصات ألا تكون ضرورية في الأشخاص المصابين بالتهاب مثانة غير مضاعف ما لم تخفق المعالجة. ومع ازدياد مستويات المقاومة للتري ميتوبريم - سولفاميتو كسازول في الجراثيم المسببة لـ UTI، فإن الرغبة لهذا الدواء تصبح أقل في الحالات التي يكون فيها انتشار المقاومة عالي (أكثر من 20٪). وبسبب صعوبة التمييز السريري بين التهاب المثانة وإصابة السبيل البولي العلوي فقد يعاني بعض المرضى المعالجين ضد التهاب المثانة من النكس بسبب عدم تمييز خمج السبيل البولي العلوي.

أحياناً لا تبدي زروع البول المأخوذة من مريض لديه أعراض خمج سبيل بولي وبيلة قيحية أي نمو أو أن النمو يكون قليلاً. تدعى مثل هذه الحالة "المتلازمة الإحليلية".

قد تسبب أعداد قليلة من الجراثيم (حتى 100/مل من البول) أخماجاً في السبيل البولي. في حالات أخرى يمكن أن تنتج المتلازمة الإحليلية عن *الكلاميديا أو اليوريا بلاسما* التي لا تنمو في وسط الزرع الروتيني. فإذا استجاب المريض المصاب بالمتلازمة الإحليلية للصادات فيجب إتمام أشواط المعالجة وإلا فإن الأعراض والبيلة القيحية فيجب أن يتلقى المريض شوطاً علاجياً لمدة 7 - 10 أيام من التتراسكلين الفعال ضد *الكلاميديا واليوريا بلاسما*. أما الاعتبارات الأخرى في المرضى المصابين بأعراض سبيل بولي سفلي مع عدم نمو أو نمو قليل في زروع البول، فتشمل التهاب المهبل، خمج الحلأ البسيط، خمج البنيات. (لا تنمو *النايسريا البنية* في أوساط الزرع الروتينية المستخدمة في زروع البول) وهكذا يكون الفحص الحوضي والزرع للبنيات مستطباً في حال كون المريض فعالاً جنسياً. يجب تقييم الرجال المصابين بانزعاج إحليلي ومفرزات لتحري التهاب الاحليل (راجع الفصل 106). كما يجب تقييم الرجال الذين لديهم ألم فوق العانة وتكرر تبول والحاجة لتحري التهاب المثانة كما نوقش قبل قليل.

ويوحي وجود الحمى بأن الخمج يصيب أكثر من مجرد المثانة. يمكن معالجة المرضى الشبان المحمومين الأصحاء سابقاً والمصابين بخمج سبيل بولي بناء على أساس إسعافي بالتري ميتوبريم سولفاميتو كسازول أو الفلورو كينولون لمدة أسبوعين بشروط: (1) لا تبدو على المرضى السمية. (2) قادرين على أخذ السوائل الفموية والأدوية. (3) يوجد لديهم أصدقاء أو عائلة في المنزل. (4) لديهم استعداد جيد للمتابعة. (5) لا يوجد لديهم تظاهرات لمضاعفات كامنة مثل الداء السكري أو قصة حصيات كلوية أو قصة إصابة انسدادية في السبيل البولي أو داء الخلية المنجلية. يوجه تلوين غرام للبول في المرضى المقبولين في المشفى بسبب التهاب حويضة وكلية المعالجة الأولية. يمكن معالجة الخمج بالعصيات سلبية الغرام مبدئياً بالأمينو غليكوزيدات. بالإضافة إلى الأمبيسلين/سلباكتام أو السيفالو سبورينات. يجب إيقاف الأمينو غليكوزيد مباشرة إذا أشارت تحاليل الحساسية للصادات أنها غير ضرورية. يوحي وجود المكورات إيجابية الغرام في سلاسل أن المكورات المعوية هي العامل الممرض.

يجب معالجة هذا الخمج ولو بدئياً على الأقل بالأمبيسلين بالإضافة إلى الأمينو غليكوزيد. يمكن أن تشير المكورات إيجابية الغرام بشكل عناقيد إلى العنقوديات. تعد *العنقوديات الرمية* العامل المحتمل في النساء الصحيحات سابقاً وهي حساسة لمعظم الصادات المستخدمة في معالجة أخماج السبيل البولي. يجب التفكير *بالعنقوديات المذهبة* في المرضى المسنين، ويمكن معالجة هذا الخمج بالبنسلين المقاوم للبنسليناز مثل النافسلين وقد تمثل المكورات إيجابية الغرام في البول التهاب شغاف مع صمة انتانية في الكلية. يجب تبسيط المعالجة عندما تكون تقارير الحساسية للصادات متاحة. يجب أن تظهر إعادة زرع البول بعد يومين من المعالجة الفعالة حدوث تعقيم البول أو نقص واضح في عدد الجراثيم البولية. إذا فشل المريض في إبداء أي تحسن سريري بعد 2-3 أيام من المعالجة أو تظاهر بصورة سريرية للإنتان وكان محموماً لمدة أكثر من أسبوع فيجب الشك بحدوث مضاعفات. يمكن أن يسبب الخراج داخل الكلية أو حول الكلية أو الانسداد الناجم عن خصية أو بروستات متضخمة، هذه الصورة السريرية. يمكن أن تظهر الصورة الشعاعية البسيطة للبطن عرضياً حصية ظليلة شعاعياً إلا أن التصوير بالأمواج فوق الصوتية يعد الإجراء التشخيصي الأول الأحسن في هذه الحالة. يكشف هذا التصوير عادة الانسداد وتجمعات القيح ويمكن أن يكشف أيضاً الحصيات الأكبر من 3 مم قطراً. إذا كان التصوير بالأمواج فوق الصوتية سلبياً في هذه الحالة فيستطب عندها التصوير الطبقي المحوري. يجب إزالة الانسداد وتفجير الخراجات حتى يحدث الشفاء. يعد البزل عبر الجلد الموجه بالتصوير الطبقي المحوري الإجراء المعتمد عندما يكون ممكناً.

يجب أن يخضع جميع المرضى المصابين باختلاطات خمج السبيل البولي لإعادة الزروع بعد 1-2 أسبوع من إتمام المعالجة لتحري النكس. إذا حصل النكس فقد يكون لدى المريض التهاب حويضة وكلية. التهاب بروستات أو اعتلالات عصبية أو بنيوية في السبيل البولي. إذا لم تكن المعالجة لمدة 6 أسابيع بالصادات الفعالة ضد المعزولة الجرثومية فعالة في القضاء على الخمج فيجب التقصي عندها عن إمكانية وجود الشذوذات البنيوية أو الخمج البروستاتي. يجب إجراء التقييم البولي لجميع الرجال المصابين بالتهاب السبيل البولي (ماعدا التهاب الإحليل) بسبب نسبة التكرار العالية للآفات التشريحية القابلة للتصحيح في الجمهرة السكانية.

يحدث لدى بعض النسوة حوادث متكررة من أخماج السبيل البولي ناجمة عن معزولات جرثومية مختلفة. في بعض الحالات تكون هذه الأخماج الناكسة مرتبطة بالنشاط الجنسي. يمكن إنقاص نسبة عودة الخمج في هؤلاء النسوة عن طريق التبول المباشر والجرعة الوحيدة من الصادات الفعالة مثل Cephalexin مباشرة بعد الاتصال الجنسي. في باقي النسوة حيث لا يوجد لديهن أي عامل مؤهب على الرغم من تكرار الخمج تكون المعالجة الوقائية بنصف قرص من التري ميتوبريم - سولفاميتو كسازول ليلاً، فعالة.

تظهر زروع البول نمواً جرثومياً في بعض الأحيان في حال غياب الأعراض. إذا أخذت العينة بشكل مناسب وأظهرت إعادة الزرع نفس المتعضية، فإن هذا يدعى بالبيلة الجرثومية اللاعرضية. تشاهد هذه الحالة عادة في الأفراد المسنين أو متوسطي العمر وفي غياب الأمراض البنيوية في السبيل البولي أو الداء السكري وهي لا تحتاج لأي معالجة. يجب معالجة البيلة الجرثومية اللاعرضية الحادثة أثناء الحمل أو في المرضى المثبطين مناعياً بسبب وجود خطر كبير لحدوث التهاب حويضة وكلية في هذه الحالات.

يمكن أن ندعو حدوث البيلة القيحية في غياب النمو الجرثومي على أوساط زرع البول (<$10^2$ متسعمرة/مل) *بالبيلة* القيحية *العقيمة*. إذا حصل هذا في مرضى مصابين بأعراض سبيل بولي سفلي فيجب عندها التفكير بأخماج المتدثرات أو البنيات أو التهاب المهبل أو خمج الحلأ البسيط. في غياب أعراض السبيل البولي السفلي يمكن مشاهدة البيلة القيحية العقيمة لدى المرضى المصابين بالتهاب كلية خلالي لأسباب عديدة. أو في سل السبيل البولي. يكون لدى المرضى المصابين بسل كلوي بيلة ليلية وتعدد بيلات. يصاب أكثر من نصف المرضى الذكور بإصابة في السبيل التناسلي والأكثر شيوعاً التهاب بربخ يمكن وضع التشخيص بواسطة خزعة الكتلة التناسلية عندما تكون موجودة وبثلاثة زروع متتالية صباحية للبول على أوساط المتفطرات.

## التهاب البروستات Prostaitis

على الرغم من أن السائل البروستاتي يملك خصائص مضادة للجراثيم إلا إن البروستات يمكن أن تصبح مخموجة ويكون ذلك بالغزو المباشر عبر الاحليل. تكون أعراض ألم الظهر أو الألم العجاني و الحمى شائعة. بعض المرضى يكون لديهم ألم أثناء القذف.

يظهر الفحص الشرجي مضضاً في البروستات يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب البروستات الحاد عادة رسابة بولية شاذة وجراثيم ممرضة (عادة عصيات معوية سلبية الغرام) في زروع البول. يمكن أن ينتج التهاب البورستات الحاد عن البنيات لكنه غالباً ما ينتج عن العصيات سلبية الغرام. توجه المعالجة ضد العامل الممرض المشاهدة في تلوين غرام للبول وتكون فعالة عادة. يمكن أن يكون التهاب البروستات المزمن لا عرضياً ويجب الشك به في الرجال المصابين بخمج سبيل بولي متكرر. يمكن أن تكون رسابة البول سليمة نسبياً لدى المرضى المصابين بالتهاب بروستات مزمن. في هذه الحالة يجب أن تظهر المقارنة بين عينة الجزء الأول للبول ومنتصف البول والمفرزات المفرغة بتمسيد البروستات والبول بعد التمسيد، عدداً من الجراثيم أكثر بعشرة أضعاف في المفرزات البروستاتية وعينات البول بعد التمسيد منه في عينات أول ومنتصف التبول.

تتم إعاقة معالجة التهاب البروستات المزمن بسبب الاختراق الضعيف لمعظم الصادات للبروستات. تكون المعالجة طويلة الأمد (4-12 أسبوع) بالفلورو كينولون أو التري ميتوبريم سولفاميتو كسازول مستطبة وهي فعالة في عدد قليل من الحالات.


آفاق مستقبلية

- التقييمات الأفضل لتحديد الخمج الجرثومي منخفض الشدة في النساء العرضيين
- المعالجات الأكثر فعالية للخمج المزمن للبروستات.

XVI

# الفصل 105

# الأخمـــاج المشـــفوية

إن الخمج المشفوي أو المكتسب في المشفى هو خمج لا يكون موجوداً لدى القبول في المشفى ويظهر لأول مرة بعد 48 إلى 72 ساعة من دخول المشفى. تكون فرصة تطور الخمج المشفوي لدى شخص مقبول في المشفى في الولايات المتحدة مساوية لـ 5٪ إلى 10٪. تتسبب هذه الأخماج نسب إمراضية (تقريباً 1٪ من هذه الأخماج مميت و 4٪ إضافية تسهم في الوفيات) وتزيد بشكل كبير من التكاليف الطبية (تقريباً 10 بليون دولار سنوياً).

يترافق العديد من العوامل مع خطورة أكبر لاكتساب خمج مشفوي. وتشمل هذه العوامل التي لا يمكن تجنبها في الممارسة السريرية المثالية مثل العمر وشدة المرض الباطن. وتشمل العوامل المساهمة التي يمكن تقليلها بواسطة التدبير المنطقي للمريض، فترى الإقامة الطويلة في المشفى، الاستخدام غير الملائم للصادات واسعة الطيف، الاستعمال المطول للقثاطر المديدة وعدم اهتمام الطاقم الصحي بغسل أيديهم.

## مكافحة الخمج

تملك المشافي الآن فرقاً مسؤولة عن تحري الأخماج المشفوية وضمان الممارسات التي تحد من حدوثها. تضم هذه الممارسات عزل المرضى المصابين بأدواء قابلة للانتقال بشدة (مثل، داء التدرن، الأنفلونزا، جدري الماء)، عزل المرضى الذي هم على خطورة عالية لاكتساب الخمج (مثل، مرضى السرطان قليلي العدلات). وغسل الأيدي الإلزامي و" التحذيرات العامة " مع كل تماس مع المرضى. تعتبر التحذيرات العامة جميع الدماء وبعض سوائل الجسم المعينة (مثل السائل الدماغي الشوكي، والأمينوس، البريتواني، المنوي، المهبلي، والسائل الملوث بالدم) هي عوامل خامجة كامنة. يجب ارتداء القفازات عند توقع التعرض لهذه السوائل أو الجلد غير السليم أو السطوح المخاطية. ويجب ارتداء الأقنعة والملابس المهنية عند توقع حدوث الرذاذ.

## مقاربة المرضى المشفويين المصابين بأخماج مشفوية محتملة

بعد ارتفاع الحرارة الدليل الأول غالباً على وجود الخمج المشفوي. وقد يكون تغير الحالة العقلية وخاصة عند المسنين أو المرضى المعتوهين العلامة الوحيدة على الخمج (الجدول 105-1). يمكن أن يكون التخليط أو التبدلات في العلامات الحيوية العلامة الوحيدة لخمج موجود خطير. ويمكن أن يوجد قلاء تنفسي، حماض استقلابي (بسبب تراكم اللاكتات). إما مع أو بدون وجود نقص أكسجة. لدى تقييم المريض المشفوي بحثاً عن حمى حديثة، أو خمج مشفوي مشكوك يجب أن يقيم الطبيب أولاً استقرار المريض. حدوث هبوط في الضغط أو تسريع في التنفس أو أي تدهور سريع يستدعي التقييم السريع والمعالجة. يجب مراجعة قائمة المشاكل الخاصة بالمريض. يجب على الطبيب أن يستنتج القصة المباشرة لأسباب ممكنة للحمى، لأن المرض غالباً لديه شكوى خاصة لأسباب ممكنة للحمى، لأن المريض غالباً لديه شكوى خاصة تساعد في تحديد المصدر. الآليات الممكنة للأخماج المشفوية حسب الموقع التشريحي موجودة في الجدول 105-2. ويجب أن يوجه انتباه خاص لفحص الجلد من أجل الطفح (مثل، الاندفاعات الدوائية، الاكتيمة النخرية، داء المبيضات المنتشر)، الجروح أو قرحات الضغط، بالإضافة إلى أن الطبيب يجب عليه فحص الجيوب (وخاصة في حال وجود أنابيب أنفية معدية أو أنفية رغامية)، الفم (أخماج الحلأ أو داء المبيضات)، الرئتين (ذات رئة أو صمة خثرية)، البطن (وخاصة *المطثيات الصعبة* المرافقة للإسهال، الخراجة عقب الجراحة، انتان الصفراء)، القثاطر، المفاصل (التهاب المفصل الانتاني، النقرس، والنقرس الكاذب)، والأطراف (خثار وريدي عميق). يجب مراجعة قائمة الأدوية التي خضع لها المريض بحثاً عن أدوية قد تسبب الحمى (خصوصاً مضادات الاختلاج والصادات). تترافق الحمى الدوائية مع ازدياد الحمضات مع/أو طفح في أقل من 25٪ من الحالات. أحياناً، لا نستطيع معرفة مصدر الحمى رغم التقييم الدقيق. التعريف الكلاسيكي للحمى غير معروفة الأصل قد تعدل حالياً ليتضمن تشخيص الحمى غير معروفة الأصل المكتسبة مشفوياً (انظر الفصل 94).

## ذات الرئة المشفوية

تنجم الأغلبية الساحقة لذات الرئة المكتسبة في المشفى من رشف محتويات البلعوم الفموي. يصبح البلعوم الفموي للمريض المقبول في المشفى مستعمراً بسرعة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية و غالباً بالعنقوديات. إن إعطاء الصادات واسعة الطيف، وشدة المرض الأساسي (مثل: مرض رئوي مزمن)، والتنبيب التنفسي، وتقدم العمر، وطول فترة الاستشفاء، كل ذلك يؤهب لنمو الجراثيم. إن ا لتسكين، فقدان الوعي، والعوامل الأخرى التي تضعف منعكسات التقيؤ والسعال تزيد من خطورة إصابة المريض الحامل للجراثيم بالاستنشاق والإصابة بذات رئة مشفوية.

ويدل ظهور ارتشاح رئوي حديث عند مريض مقيم في المشفى على ذات رئة، انخماص رئة، استنشاق محتويات المعدة، تفاعلات دوائية أو احتشاء رئة. في حال الشك بذات رئة تكون سرعة معرفة العامل الممرض والعلاج المناسب أمراً حاسماً، وذلك لأن ذات الرئة

الجدول 105–1. علامات الإنتان عند المريض المقيم في المشفى

حمى أو نقص الحرارة
تغير الحالة العقلية
تسرع التنفس/ القلاء التنفسي
انخفاض الضغط
شح البول
ارتفاع تعداد الكريات البيض

المشفوية تسبب الموت في 20 إلى 50٪ من الحالات. إذا لم يستطع المريض إعطاء عينة قشع كافية للدراسة (< 10٪ خلايا ظهارية، > 25٪ عدلات في كل ساحة بالتكبير × 100)، فيجب إجراء رشف بالتنبيب الأنفي الرغامي (انظر الفصل 98).

ويجب أن يوجه العلاج بالصادات وفقاً لنتائج تلوين غرام العينات القشع أو الرشافة. لقد كانت العصيات سلبية الغرام هي العوامل الممرضة المسيطرة في هذه الحالة خلال العقود الثلاثة الماضية، يجب معالجة هذه الأخماج بالفلورو كينولونات أو الأمينو غليكوزيدات بالإضافة إلى البنسلينات واسعة الطيف أو السيفالو سبورين حتى تظهر نتائج الزرع والتحسس. تشير المعطيات الحديثة من نظام مراقبة الخمج المشفوي الدولية إلى أن *العنقوديات المذهبة* هي السبب الشائع لذات الرئة المشفوية في المرضى الذين لديهم مرض شديد في الولايات المتحدة، وانتشار المقاومة للميتسلين هي في ازدياد بالنسبة لهذه المتعضيات. وبذلك، إذا ظهر بالزرع مكورات إيجابية الغرام، فيجب إعطاء الفانكومايسين حتى تتم معرفة التحسس. وتوجب الفلورا المتنوعة التي تدل على استنشاق لا هوائيات فموية العلاج الفوري بمشاركة الكليندا مايسين أو البنسلين/ مثبط اللاكتامازB. في بعض المشافي، تكون ذات الرئة الناجمة عن *الفيلقيات* شائعة. و إذا اشتبه بها، فيجب تضمين المعالجة الأولية الفلورو كينولونات أو الماكروليد حتى يتم بالإمكان إجراء فحوص نوعية. إن انتقاء الصادات المناسبة حاسماً لأن المعالجة البدئية بالصادات التي لا تكون المتعضية المسببة حساسة لها يترافق مع ازدياد بمقدار الضعفين في نسبة الوفيات. ويجب أن يتلقى المرضى المصابين بذات الرئة المشفوية علاجاً تنفسياً هجومياً لتحريض السعال وإخراج المفرزات.

يكون مريض العناية المشددة مع تنبيب قصبي في خطر حدوث ذات رئة مشفوية. ويكون العديد منهم مشلولاً ويحتاجون للمساعدة بالمنفسة. يملك هؤلاء المرضى منعكسات تهوع غير فعالة، بالإضافة إلى سعال مثبط غالباً، وبالتالي فهم معتمدون كلياً على آلة المص لمنع الاستنشاق. تصبح الطرق الهوائية مستعمرة بسرعة بالجراثيم. لقد تسبب انتقال العوامل الممرضة على آيدي الكادر الطبي بجائحات لذات رئة مشفوية. يجب عدم المعالجة بالصادات للمرضى الذين تستعمر الطرق الهوائية لديهم بسهولة ولكن لا تخمج السبل التنفسية السفلية، بالرغم من طيف الزرع الإيجابي.

الجدول 102–2. الأسباب الشائعة للحمى عند المرضى المقبولين في المشفى حسب الموقع التشريحي

| الموقع التشريحي | الآلية | الأخطار أو العلامات الموجودة |
|---|---|---|
| الرأس | التهاب الجيوب URI الفيروسي | التنبيب الأنفي الرغامي/ المعدي، صداع، إيلام في الجيب الوذمة المخاطية الأنفية، حمامى |
| | خراجة جانب البلعوم | التنبيب الرضي، ألم الازدراد Odynophagia |
| الرئتين | ذات الرئة | قشع قيحي، ارتشاح، نقص أكسجة احتكاك جنبي |
| | صمة الرئة | طقطقات قاعدية Basilar Crackles، ثائية الصوت egophony أصوات تنفسية قصبية. |
| | الانخماص | |
| قلبي | التهاب التامور بعد الاحتشاء | احتكاك تاموري |
| | التهاب الشغاف | نفخة متغيرة أو جديدة، تغيرات صمامية محيطية |
| البطن | التهاب الكولون *بالمطثيات الصعبة* | إسهال، ألم بطني، كثرة كريات بيض |
| | انثقاب حشوي | صلابة البطن، هواء بريتواني حر، آنتان |
| الجلد | التهاب الهلل الخلوي | حمامى، دفء، إيلام وتورم، رض موضعي |
| | قرحات الاضطجاع | يمكن أن يحتاج الغشاء النخري لأن يُزال لينتشر القيح |
| | خمج الموقع الجراحي | حمامى، تصريف، أو تفزر الجرح |
| | خراجات عقيمة | غالباً في مواقع الحقن العضلي |
| الأطراف | التهاب الوريد العقيم | نموذجاً عند مواقع القثطرة الوريدية، يمكن أن يخمج |
| | خثار وريدي عميق | عدم التناسق في قياس ربلة الساق، إيلام، حمامى |
| المفاصل | التهاب المفاصل المحرض بالبللورات | رشف، تحليل، الفحص المخبري وزرع السائل |
| | | سهل التمييز، يمكن أن يكون عمليات منسجمة |
| | التهاب المفاصل الانتاني | |
| المثانة | خمج السبيل البولي | التحليل مع كثرة البيض، استراز البيض، النترات |
| | التهاب البروستات، خراجة بروستاتية | إيلام/كتلة بالفحص المستقيمي، ازدياد الخطورة مع استعمال القثاطر البولية |
| الحمى الدوائية | أدوية السولفا، البنسلين سيفا لو سبورينات | يمكن أن يحدث في أي وقت، نموذجياً أسبوعين، يترافق أحياناً مع طفح بقعي حطاطي و/أو كثر الحمضات |

MI= احتشاء عضلة قلبية ، URI= خمج السبيل البولي، WBS= تعداد الكريات البيض.

إن المعالجة الناقصة بالصادات تسبب إعادة المستعمرات الأولية بمقاومة أكبر، بينما التأخر في علاج ذات الرئة المشفوية قد يسبب الوفاة نتيجة الإنتان الساحق. يجب على الطبيب أن يكون قادراً على التمييز بدقة بين الاستعمار الجرثومي وبين الإنتان. إن ظهور الحمى الحديثة مع ارتفاع تعداد البيض وارتشاحات رئوية أو تدهور الوضع التنفسي المثبت في تحاليل غازات الدم يوحي بذات رئة أكثر من استعمار بالجراثيم. يجب أن يجرى تلوين القشع بملون غرام لتحديد المتعضية أو المتعضيات المسببة للمرض. ولكن يجب أن يتضمن العلاج بالصادات الأولي عند المرضى شديدي المرض جميع العوامل الممرضة المحتملة بسبب ازدياد تواتر الاستعمار الذي يجعل تفسير نتائج تلوين غرام صعباً. قد يظهر محضر القشع بهيدروكسيد البوتاسيوم KOH ألياف الإيلاستين التي تدل على ذات رئة منخرة. وفي الواقع إن ظهور هذه الألياف قد يسبق ظهور الارتشاحات على صورة الصدر الشعاعية. لكن هذا الاختبار يكشف أقل من نصف حالات ذات الرئة المشفوية في وحدة العناية المشددة.

يمكن الوقاية من ذات الرئة المشفوية بأفضل ما يمكن من خلال: (1) تجنب التسكين الزائد (2) تأمين ماص للمفرزات متكرر وعلاج تنفسي (3) تجنب الاستعمال غير المحكم للصادات بجرعة عالية أو الواسعة الطيف (4) وضع المريض في وضعية نصف اضطجاع (5) البدء المبكر بإدخال التغذية (6) تشجيع غسل الأيدي المتكرر من قبل الطاقم الطبي والتمريضي (7) فصل المريض عن المنفسة الاصطناعية بأسرع ما يمكن.

## الإنتانات المرتبطة بالقثاطر داخل الوعائية

يحدث أكثر من 200.000 خمج مجرى دموي مشفوي سنوياً في الولايات المتحدة، حيث يساهم وجود القثاطر داخل الوعائية في نسبة كبيرة منها. قد تحدث الإنتانات المرافقة للقثاطر داخل الوعائية عن طريق الانزراع الجرثومي أو عن طريق تسرب المواد الملوثة، لكن معظم هذه الإنتانات تحدث عن طريق الغزو الجرثومي لمكان إدخال القثطرة.

يمكن أن تستعمر الجراثيم المهاجرة عبر مكان إدخال القثطرة، ثم تحدث التهاب وريد إنتاني أو تجرثم دم بدون وجود دليل على خمج موضعي. توجد العوامل المترافقة بخطورة كبيرة للخمج المرتبط بالقثاطر داخل الوريدية في الجدول 105-3. تكون العنقوديات سلبية الكواغولاز و *العنقوديات المذهبة* العوامل الممرضة المسيطرة في هذه الحالة، تتفوق حالياً أنواع *المبيضات* على العصيات سلبية الغرام كسبب ثالث مؤدي لخمج مجرى الدم المرتبط بالقثاطر. إن انعكاس النسبة العالية للمرضى شديدي المرض والمثبطين مناعياً يسمح بتسهيلات الرعاية الحادة. يكون المرضى الذين يتلقون تغذية غير معوية في خطر كبير للإصابة بالانتانات الجهازية بأنواع المبيضات والعصيات سلبية الغرام بالإضافة إلى العنقوديات. يجب الحصول على مجموعتين من مزارع الدم على الأقل في حال الاشتباه بتجرثم الدم المشفوي. يجب أخذ إحداهما من الوريد المحيطي والأخرى عبر القثطرة المعلقة.

| الجدول 105-3: العوامل المرافقة لزيادة خطر الإصابة بالإنتان المرافق للقثطرة الوريدية |
|---|
| عدم قيام أفراد الطاقم الطبي بغسل الأيدي |
| مدة القثطرة > 72 ساعة |
| الأطراف السفلية والعنق > الأطراف العلوية |
| فقر > إدخال عبر الجلد |
| حالة الطوارئ > الغرز الاختياري |
| خلل في تماسك الجلد (كالحروق) |
| قثاطر مغروزة من قبل طبيب > فريق المعالجة غير الوريد |

> = خطر أكبر.

يتنوع تدبير الخمج المرتبط بالقثطرة وفقاً لنموذج القثطرة المسببة وفيما إذا ترافق تجرثم الدم مع مضاعفات (انزراع انتقالي للجراثيم).

يجب استبدال القثطرة المحيطية (وجميع الأجسام الأجنبية القابلة للإزالة بسهولة) في حال حدوث تجرثم الدم وعدم وجود أي مكان آخر كمنشأ أولي للانتان.

يجب إزالة القثطرة أيضاً في حال ظهور حمى بدون سبب واضح لها أو في حال تطور التهاب وريد موضعي. وبعد إزالة القثطرة، يجب الضغط على الموقع في محاولة لإخراج القيح من مكان دخول القثطرة. يمكن إجراء الاستكشاف الجراحي في حال حدوث التهاب مديد خثري انتاني. إن فائدة زرع رأس القثطرة المحيطة محدود ما لم تستخدم تقنيات نصف كمية (مثل، عزل > 15 وحدة مشكلة للمستعمرة الجرثومية بواسطة طريقة الصفيحة الدائرة). إن التبديل الروتيني للقثاطر الوعائية المديدة كل 72 ساعة يخفف من خطر حدوث الإنتانات المرافقة للقثاطر.

القثاطر الوريدية المركزية إما أن لا يكون لها نفق، أو لها نفق، أو جهاز غرس مختلف. هذه القثاطر الوريدية يمكن أن تبقى في مكانها لفترات أطول مع خطر حدوث خمج أقل من القثاطر المحيطية. ولأنها تبقى في مكانها لفترات أطول فهي تترافق مع نسبة أعلى لحدوث انتانات. يمكن أن تساعد التقنيات الجرثومية الحيوية في تشخيص تجرثم الدم المرتبط بالقثطرة. عندما يتأكد التشخيص، يجب إجراء التقييم للمضاعفات المرتبطة بالخمج (مثل خراجة الفتحة Port abscess، خمج النفق، التهاب الشغاف، الخثار الإنتاني) لاستنباط استراتيجية التدبير الملائمة. يجب الاهتمام بالتخلص من القثطرة في حال تجرثم الدم المرتبط بالقثطرة الوريدية المركزية التي لا نفق لها، وينصح به بشكل عام.

ويتطلب بشكل عام التخلص من القثاطر التي لها نفق و المخموجة أو الفتحة. يمكن استخدام تقنية "قفل الصاد Antibiotic lock" للمساعدة في التخلص من القثاطر. في حالات أخماج القثطرة الوريدية المركزية المسببة لنوع *المبيضات* أو الفطور الأخرى، المحاولات لإنقاذ (التخلص) من القثطرة لم تنجح بشكل كبير.

## خمج السبيل البولي المشفوي

إن أخماج السبيل البولي هي أشيع الأخماج المشفوية، حيث يشكل خمج السبيل البولي نسبة 15٪ من تجرثمات الدم المشفوية. تترافق 80٪ من الحالات مع استعمال القثاطر البولية المديدة. إن وضع القثطرة المديدة في إحليل مريض مقبول في المشفى يسهل وصول العوامل الممرضة لموضع عقيم عادة. يظهر الجدول 105-4 العوامل التي تؤهب لحدوث الخمج. إن العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً هي العصيات المعوية سلبية الغرام، إلا انه بين المرضى ناقصي المناعة والذين يتناولون الصادات واسعة الطيف، فإن أنواع *المبيضات، والمكورات المعوية* هي أيضاً من الأسباب الهامة للخمج. إن الصادات الوقائية، الرحض، تحميض البول، واستعمال المطهرات، ليس لها قيمة في منع الخمج هنا. يمكن إنقاص حدوث أخماج السبيل البولي المشفوية باستعمال القثاطر المديدة عند الضرورة فقط. إن العجز incontinence البولي ومراقبة توازن السائل الروتيني ليست استطبابات كافية. إن استعمال القثطرة المباشرة اليومية ثلاث مرات يومياً (إدخال ثم إخراج) هي أقل احتمالاً لإحداث الخمج من القثطرة الدائمة، فالعديد من المرضى الذين لديهم مثانة سيئة الوظيفة قد استعملوا هذه الطريقة لسنوات دون أن تحصل لديهم أخماج بولية واضحة.

إذا لم يكن بالإمكان تجنب استعمال القثطرة المديدة، فيجب هنا أن يكون جهاز التصريف مغلق وغير مسدود ويثبت بشكل محكم، مع إبقاء كيس الجمع بمستوى أسفل من مستوى المثانة. يجب عدم فصل القثطرة عن الكيس، لأنه يمكن أخذ العينات من البول من خلال إدخال إبرة عبر جدار القثطار البعيد. ومن الهام جداً التخلص من القثطرة بسرعة قدر الإمكان.

لا يحتاج الاستعمار الجرثومي اللاعرضي للمثانة المقثطرة للعلاج. فأخماج *المبيضات* تزول حالما يتم إيقاف تناول الصادات واسعة الطيف والتخلص من القثطرة المديدة. إذا استمر خمج *المبيضات*، يعطى الفلوكونازول الفموي، أو جرعة الأمفوتريسين B بجرعة واحدة وريدية، وهذا سوف يقضي على المتعضية. بالرغم من معدلات النكس العالية والفائدة طويلة الأمد لهذه المقاربة لم يعرف بعد.

إن أفضل طريقة لمنع الأخماج المتعلقة بالقثطرة البولية هي تجنب تطبيق القثطرة إلا إذا كانت ضرورية بشكل قاطع.

| الجدول 105-4. العوامل المؤهبة لخمج السبيل البولي المتعلق بالمشافي |
| --- |
| استعمال الصادات واسعة الطيف (المبيضات) |
| القثاطر المديدة |
| مدة وضع القثطرة |
| التصريف المفتوح (على عكس التصريف ذو الكيس المغلق) |
| السداد في جهاز التصريف المغلق |
| استعمال الصادات واسعة الطيف (المبيضات) |

## أخماج الموقع الجراحي

تشكل الأخماج بعد البضع الجراحي والتي تتطور خلال 30 من الإجراء الجراحي حوالي 15٪ تقريباً من جميع الأخماج المشفوية وهي الخمج المشفوي الأكثر شيوعاً بين المرضى الجراحيين. تتضمن الآليات الإمراضية لهذه الأخماج تطعيم الجلد بالجراثيم وقت إجراء البضع الجراحي. إن إجراءات الوقاية بغير الصادات، مثل تقليل مدة البقاء قبل الجراحة، تقنيات إزالة الشعر غير المهيجة، وغسل الجلد عبر الجراحة الملائم، كلها لها قيمة كبيرة. يجب معالجة الأخماج الموجودة في الأصل قبل إجراء الجراحة، لإنقاص خطورة الانغراس الجرثومي في الموقع الجراحي. إن المعالجة المباشرة بالصادات للعنقوديات والعقديات، والتي تعطى قبل 2 ساعة من وقت البضع، تنقص بشكل واضح ولكنها لا تلغي خطورة الخمج التالي للإجراءات الجراحية المختارة.

### افـــاق مســـتقبلية

- الجراثيم المقاومة للصادات (*العنقوديات المذهبة* المقاومة للميتسلين، المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين، العصيات سلبية الغرام المنتجة للاكتاماز)، والتي سببها الاستعمال غير الحكيم للصادات واسعة الطيف، سوف تخلق تحديات كبيرة في معالجة الأخماج المكتسبة مشفوياً.
- إن مراقبة وضبط الأخماج في تسهيلات العناية المزمنة سوف يكون له أهمية كبيرة بسبب نشوء وانتقال الجراثيم المقاومة للصادات في هؤلاء المرضى
- التقدمات الطبية، مثل زرع نقي العظم وعضو، سوف يؤدي إلى نشوء عوامل ممرضة مشفوية انتهازية إضافية.

# الفصل 106

# الأمراض المنقولة بالجنس

الأمراض المنقولة بالجنس (STDs) هي مجموعة متنوعة من الأخماج تنجم عن عوامل ممرضة متعددة. وقد تم وضع هذه الأخماج في مجموعات تبعاً للمظاهر السريرية والوبائية الشائعة. منذ أواسط الثمانينات تطور مجال الأمراض المنقولة بالجنس من مجال يؤكد على الأمراض الزهرية التقليدية كالسيلان البني والإفرنجي إلى مجال يهتم أيضاً بالأخماج المترافقة مع: *المتدثرات الحثرية*، وفيروس الحلأ البسيط (HSV)، والفيروس الحليمومي الإنساني. وحديثاً جداً اهتم هذا الحقل بفيروس نقص المناعة الإنساني (HIV).

إن اختلاف الاتجاهات والممارسات الجنسية ساهمت في عودة بروز الأخماج الزهرية. فقد ازدادت نسبة حدوث السيلان البني على سبيل المثال في الولايات المتحدة منذ عام 1963، حيث يحدث مليوني حالة في كل عام تقريباً. بالمقابل، فقد تناقص عدد الحالات الجديدة من الإفرنجي منذ حدوث القمة في أوائل التسعينات. وتبقى الكلاميديا الأكثر شيوعاً من بين STDs، مع توقع حدوث 3 ملايين حالة في عام 2001. يشكل المراهقين حوالي 40٪ من الحالات الجديدة من السيلان و الكلاميديا.

في البداية يجب تجنب خطأين شائعين في مقاربة المريض بأحد الأمراض المنقولة بالجنس. الأول هو الفشل في اعتبار كون الشخص بخطر الإصابة بمرض منقول بالجنس. فكل الأشخاص النشيطين جنسياً هم على خطورة، ليس فقط بسبب سلوكهم الجنسي الخاص ولكن بسبب سلوك شركائهم الجنسيين أيضاً. إن الفشل في تحديد عوامل الخطورة غالباً ما يؤدي إلى أخطاء في التشخيص، وإلى علاج غير مناسب، ومتابعة سيئة للاتصالات الجنسية المخموجة، وبالتالي يحصل خمج معاود أو مستمر. الخطأ الثاني في الأمراض المنقولة بالجنس هو الفشل في تحديد أو تشخيص الخمج المرافق، والخمج المرافق الأكثر خطورة هو الـ HIV. إن الوباء واسع الانتشار للأمراض المنقولة بالجنس تغذي الانتشار العالمي لـ HTV . يمكن للعديد من الأمراض المنقولة بالجنس التي تشخص وتعالج بشكل سهل أن تعزز بشكل كبير نقل خمج الـ HIV. والـ HIV بدوره قد يغير التطور الطبيعي للأمراض المنقولة بالجنس الأخرى .

يمكن تحديد الأمراض المنقولة بالجنس في مجموعات كبيرة حسب ما تكون التظاهرة البدئية الأساسية: (1) قرحات تناسلية، (2) التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم، والداء الحوضي الالتهابي، أو (3) التهاب الفرج. يجب أن يشجع كل مريض مصاب بأي خمج منقول بالجنس على أن يخضع لتحري خمج الـ HIV (انظر الفصل 107).

## القرحات التناسلية

هناك ستة عوامل خمجية تسبب معظم الآفات التناسلية (الجدول 106-1). إن مظهر الآفات والسير الطبيعي والموجودات المخبرية تسمح بتمييز قاطع بين الأسباب الممكنة في معظم الحالات. إن الخمجان الأكثر أهمية وشيوعاً في أمريكا الشمالية هما فيروس الحلأ البسيط والإفرنجي.

### الخمج بفيروس الحلأ البسيط

لقد حقق الخمج بالحلأ البسيط التناسلي نسباً وبائية مؤدياً بذلك إلى ازدياد موافق في الاهتمام والوعي الجماهيري. يختلف الحلأ التناسلي عن الأمراض المنقولة بالجنس الأخرى بميله للنكس العفوي. تنشأ أهميته من المراضة الفيزيائية والنفسية للآفات التناسلية الناكسة كليهما الفيزيائية والنفسية، ومن خطورة انتقال المرض الصاعق، وغالباً المميت، لحديثي الولادة.

#### الوبائيات

لفيروس الحلأ البسيط HIV توزع واسع، الإنسان هو المستودع الوحيد المعروف للخمج، الذي ينتشر بالتماس المباشر مع المفرزات المخموجة. من بين نوعي فيروس الحلأ البسيط، يشكل النوع الثاني HSV-2 السبب الأكثر تواتراً للخمج التناسلي. وتكون الخطورة الأكبر للخمج في المجموعة العمرية من 14 وحتى 29 سنة، وتختلف حسب النشاط الجنسي. تبلغ معدلات انتشار HSV-2 22٪ من عموم السكان وهي عالية 40 إلى 50٪ في بعض شعوب أمريكا الشمالية. يبقى العديد من المرضى مع دليل مصلي على الخمج لا عرضيين.

بعد التعرض، يتضاعف فيروس الحلأ البسيط ضمن الخلايا الظهارية ويحلّها، منتجاً حويصلاً رقيق الجدار. تتشكل الخلايا عديدة النوى ذات مكتنفات داخل نووية مميزة. تصبح العقد البلغمية ضخمة وممضة، يهاجر فيروس HSV أيضاً على طول العصبونات الحسية إلى العقد الحسية، حيث يتخذ وضعاً كامناً فيها. يمكن إظهار DNA فيروس الحلأ داخل العقدة العجزية، ولكن لا يتضاعف الفيروس، ويكون غير فعال استقلابياً. ومن غير المعروف كيفية عودة تفعيل الفيروس. خلال عودة التفعيل يبدو آن الفيروس يهاجر عائداً إلى الجلد على طول الأعصاب الحسية.

#### الأعراض السريرية

تظهر الآفات التناسلية البدئية بين 2–7 أيام من التماس مع المفرزات المخموجة. تظهر عند الذكور حويصلات مؤلمة على الحشفة (glans)

الجدول 106–1. التفريق بين الأمراض التي تسبب قرحات تناسلية

| المرض | الآفة البدئية | اعتلال العقد اللمفية | المظاهر الجهازية | التشخيص/ العلاج |
|---|---|---|---|---|
| الحلأ التناسلي (البدئي 20٪ من الكهول النشيطين جنسياً بسبب HSV-2) | فترة الحضانة 2–7 أيام حويصلات متعددة مؤلمة على قاعدة حمامية، تستمر 7–14 يوم | عقد طرية، ممضة غالباً ثنائية الجانب | حمى | لطاخة تزانك إيجابية، عزل من الزرع النسيجي، مستضدات HSV-2، ارتفاع أضداد HSV-2 لأربعة أضعاف، المعالجة بالاسيكلوفير |
| الناكس | حويصلات متجمعة على قاعدة حمامية، مؤلمة، تستمر 3–10 أيام | لا يوجد | لا يوجد | لطاخة تزانك، مستضدات HSV-2، الزرع النسيجي إيجابي، العيارات غير مفيدة، المعالجة بالاسيكلوفير |
| الإفرنجي (90 ألف حالة في US سنوياً، سببها اللولبية الشاحبة) | فترة الحضانة 10–90 يوم (وسطياً 21 يوم). القرحة البدئية: حطاطة تتقرح، غير مؤلمة، مرتفعة الحواف، ثابتة، قرحة مستديمة ذات قاعدة ناعمة، عادة وحيدة، عد تكون تناسلية أو أي مكان آخر، تستمر 3–6 أسابيع تترك ندبة ضمورية، رقيقة. | يظهر بعد القرحة البدئية بأسبوع واحد، تكون العقد ثنائية الجانب أو أحادية الجانب، صلبة، منفصلة، متحركة، لا تغيرات في الجلد المغطي غير مؤلمة، غير متقيحة. قد تستمر لأشهر. | في مراحل لاحقة | لا يمكن الزرع، الساحة المظلمة إيجابية، اختبار VDRL إيجابي: 77٪ FTA-ABS إيجابي: 86٪ (انظر الجدول 106–2) |
| القريح (2000 حالة في US سنوياً سببها المستدميات الدوكرية) | فترة الحضانة 3–5 أيام حويصل أو حطاطة إلى بثرة إلى قرحة، طرية، غير مستديمة، مؤلمة كثيراً. | بعد أسبوع واحد من البداية في 50٪ تكون العقد مؤلمة وحيدة الجانب (ثلثي الحالات)، متقيحة | لا يوجد | تلوين المتعضيات من القيح بتلوين غرام، يمكن الزرع (75٪) لكن الفص المباشر من العقد اللمفاوية يعطي نتائج أفضل. المعالجة سيفترياكسون 250 ملغ حقنة عضلية/ مرة واحدة، أو سيبرفلوكساسين 500 مع مرتين يومياً لثلاثة أيام |
| الجبيبوم اللمفي الزهري (600–1000 حالة في US سببها المتدثرات الحثرية) | فترة الحضانة 5–21 يوم حطاطة غير مؤلمة، حويصل قرحة، سريعة الزوال (2–3 أيام) تلاحظ فقط في 10–40٪ | بعد 5–21 يوم ثنائية الجانب في ثلث الحالات، ممضة، العقد الحرقفية/ الفخذية متلبدة (علامة الثلم)، خراجات متعددة، مندمجة، متجنبة، متقيحة، ذات مسارات جيبية. قيح أصفر كثيف، نواسير، تضيقات، تقرحات تناسلية. | حمى التهاب مفاصل، التهاب تأمور، التهاب مستقيم، التهاب دماغ وسحايا، التهاب ملتحمة و قرنية، اعتلال عقد لمفية أمام الأذن، وذمة أجفان، حمامى عقدة. | LGVCF إيجابي (85–90٪) (الأسبوع 1–3) يجب أن تكون العيارات عالية (>1: 16) تفاعل متصالب مع المتدثرات الأخرى، STS إيجابي أيضاً. العامل الريثاني، الغلوبولينات القرية. المعالجة بالدوكسي سيكلين 100مغ مرتين يومياً لمدة 7 أيام. |
| الجبيبوم المغبني (50 حالة في US سنوياً، سببها الجراثيم المغمدة الجيبية) | فترة الحضانة 9–50 يوم، على الأقل حطاطة واحدة غير مؤلمة تتقرح تدريجياً. القرحات كبيرة (1–4 سم 1، غير منتظمة، غير ممضة، مع حواف سميكة متموجة ونسيج أحمر لحمي في المركز. الأقسام القديمة من القرحة تكون على شكل ندبات فاقدة الصباغ، بينما الحافة الجديدة تحوي حطاطات جديدة. | لا يوجد اعتلال لمفي حقيقي، في خمس الحالات، انتشار تحت الجلد عبر الأوعية اللمفية يؤدي إلى ضخامات دائمة أو خراجات في المغبن (بيلات كاذبة) | خمج انتقالي إلى العظام والمفاصل والكبد | الكشط أو التجريف العميق للحافة الممتدة بسرعة. تلوين رايت أو غميز 1 يظهر تلويناً ثنائي القطب، واضح، قصير المدة. (أجسام دونو فان) في فجوات البالعات الكبيرة.<br>المعالجة: تتراسكلين 2 غ/يوم لمدة 21 يوم. |
| اللقموم المؤنف (تآليل تناسلية، متكررة سببها الفيروس الحليمومي الإنساني) | زوائد نموذجية، ضخمة قرنبيطية الشكل، سمينة، طرية، كبيرة، حول الفرج وفتحة الإحليل والحشفة والشرج والعجان. | لا يوجد | لا يوجد الترافق مع حثل/تنشؤ عنق الرحم | الأهمية الأساسية هي التفريق عن الإفرنجي أو القريح<br>المعالجة: بودوفيللين موضعي ± معالجة قرية، استئصال بالليزر. |

CF = تثبيت المتممة، FTA-ABS = امتصاص أضداد اللوبيات التألقي، LVG = الحبيبوم اللمفي الزهري، STS = الاختبار المصلي للإفرنجي، VDRL = مخبر بحوث الأمراض الزهرية، HSV = فيروس الحلأ البسيط.

أو على جسم القضيب (Penile Shaft) بينما تحدث عند الإناث على الفرج، العجان، الإليتين، عنق الرحم أو المهبل. كثيراً ما تتواجد الضائعات المهبلية، مصحوبة عادة مع اعتلال العقد اللمفية المغبنية، حمى، ودعث. يمكن أن يختلط الخمج البدئي مع التهاب نخاع خدري عجزي أو التهاب سحايا عقيم. تكون أخماج فيروس الحلأ الشرجية وما حول الشرجية شائعة، خاصة عند الجنوسيين الذكور. ويكون الزحير والإفرازات الشرجية غالباً هي الشكاوي الرئيسية.

إن الأحداث المترافقة مع النكس التناسلي لخمج الحلأ البسيط غير مفهومة بدقة. في حالات خاصة قد يكون الكرب Stress أو الطمث هو المتورط. علاوة على ذلك، يتطور النكس التناسلي في حوالي 60٪ من المرضى المخموجين بفيروس الحلأ البسيط. يكون النكس الواضح سريرياً أكثر تواردا عند الذكور بفيروس الحلأ HSV-2. ولا يعرف أي تكرار لنكس غير عرضي في عنق الرحم عند النساء. يصف العدد من المرضى بوادر مميزة من الإحساس بوخز أو حرقة قبل 18- 36 ساعة من ظهور الآفات. تكون آفات فيروس الحلأ التناسلية الناكسة قليلة العدد، و متكررة التوضع عادة، وهي غالباً محدودة بالمنطقة التناسلية وتشفى بسرعة أكثر، وتكون مترافقة ببعض الأعراض الجهازية.

## التشخيص المخبري

يقترح ظهور الحويصلات النموذجية بقوة الخمج بفيروس الحلأ البسيط HSV، لذلك يجب التشخيص بلطاخة تزانك التي حساسيتها 66٪ (انظر الفصل 92) أو لطاخة بابانيكولاو أو المقايسة المناعية الضوئية لمستضدات الفيروس أو عزل الفيروس. تكون الدراسات المصلية لفيروس الحلأ مفيدة في تشخيص الخمج البدئي. ويبقى الزرع المعيار الذهبي للتشخيص. إن تحري الأضداد المباشر بواسطة اختبار المقايسة المناعية الأنزيمية يبدي حساسية أكبر من الزرع في آفات الحلأ ذات المرحلة المتقدمة، وتعادل الزرع في الخمج ذو المرحلة المبكرة.

## المعالجة

إعطاء الاسيكلوفير الموضعي أو الفموي يقصر سير الخمج البدئي للحلأ التناسلي. ويوصى بإعطاء الاسيكلوفير وريدياً أو فموياً في الحالات الشديدة المترافقة مع الحمى والأعراض الجهازية والداء الموضعي الشامل. لا تستطيع مضادات الفيروسات أن تمنع الحالة الكامنة للفيروس ولا أن تمنع الأخماج الناكسة. إن إعطاء الاسيكلوفير الفموي وقائياً ينقص تواتر النكس العرضي بنسبة 60 – 80٪ عندما يستعمل لأكثر من فترة 4-6 سنوات. لكن طرح الفيروس غير العرضي قد يحدث بالرغم من الوقاية. يسرع الاسيكلوفير الفموي أيضاً الشفاء من النوبات الناكسة الشديدة. لقد تم إنتاج مضادات فيروسية جديدة بفعالية ممتازة ضد فيروس الحلأ البسيط وهي تضم Valacyclovir وَ famciclovir.

إن طرح فيروس الحلأ في الآفات الفعالة في عنق الرحم في نهايات الحمل قرب وقت الولادة هي استطباب للعملية القيصرية يمكن أن يكتسب الولدان المتعرضين لطرح لا عرضي لـHSV أثناء المخاض بشكل نادر خمج HSV الوليدي. يحمل خمج HSV البدئي للأم أثناء الحمل خطورة كبيرة للخمج الوليدي.

## الإفرنجي Syphilis

للإفرنجي أهمية خاصة من بين الأمراض الزهرية لأن الآفات الباكرة تشفى دون معالجة خاصة، لكن العقابيل الجهازية الخطيرة تبدي خطراً كبيراً على المريض، ويمكن أن تحدث الأخماج بالانتقال عبر المشيمة.

## الوبائيات

يحدث الافرنجي البدئي غالباً عند النشيطين جنسياً بأعمار من 15-30 سنة، وقد ازداد حدوث الافرنجي البدئي بشكل حاد في أمريكا الشمالية خلال التسعينيات، ولكنه تناقص في أوائل الـ 2000. يصبح 50٪ تقريباً من الاتصالات الجنسية مع مريض مصاب بإفرنجي بدئي مخموجة. إن طول فترة حضانة الإفرنجي يشكل العامل الأساسي في تصميم الخطط لتعقب الاتصالات مع الحالات المثبتة. يجب معالجتها بالبنسلين.

وقد حدث الازدياد السريع في حالات الافرنجي في فئات الأشخاص ذوي الخطورة العالية للخمج بالـ HIV، وخاصة في كاليفورنيا. وهذا يبدي مشكلة خطيرة، لأن الآفات المخاطية للإفرنجي البدئي تسهل نقل خمج الـ HIV (انظر الفصل 107). وبدوره يبدو أن الـ HIV يسرع سير الافرنجي بإصابة أكثر سرعة وتواتراً للجهاز العصبي.

## الإمراضيات

تخترق *اللولبية الشاحبة* الأغشية المخاطية السليمة أو الجلد المسحوج، ثم تصل الجريان الدموي عن طريق الأوعية اللمفاوية، ثم تنتشر. تعتمد فترة حضانة الآفة البدئية على حجم التلقيح، بمجال يقع بين 3 إلى 90 يوم.

## التطور الطبيعي والأعراض السريرية

تم تحديد الإفرنجي البدئي في الجدول 106-1. يتطور الإفرنجي الثانوي بعد 6-8 أسابيع من القرحة البدئية إذا لم تعالج. ويمكن تقصير هذه المدة عند المصابين بالـ HIV. تتم إصابة الجلد والأغشية المخاطية والعقد اللمفية. يمكن أن تكون الآفات الجلدية على شكل بقعي أو حطاطي، أو حطاطي حرشفي، أو بثري، أو جريبي، أو عقدي. وبشكل عام تكون معممة ومتناظرة ومتساوية الحجم، وتظهر كآفات بقعية حمامية منعزلة على الصدر، أو بقع مفرطة التصبغ حمراء بنية على الراحتين و الأخمصين. في المناطق المسموحة الرطبة تتجمع حطاطات كبيرة شاحبة مسطحة القمة، لتشكل لويحات شديدة العدوى أو لقمويات منبسطة، يظهر المجهر ذو الساحة المظلمة بأنها تعج باللولبيات. تكون البقع المخاطية غير مؤلمة، على شكل بقع احمرارية قاتمة أو سجحات بيضاء رمادية، وهي معدية أيضاً وإيجابية بالساحة السوداء. تتضمن التظاهرات الجهازية للإفرنجي الثانوي توعك، قهم، نقص وزن، حرارة، ألم حلق، آلام مفاصل، اعتلال عقد لمفية معممة غير مضضة منعزلة. قد تحدث إصابة عضو معين: التهاب معدة (سطحي، تقرحي)، التهاب كبد، التهاب كلية أو الكلاء (متواسط بالمعقدات المناعية)، التهاب سحايا عرضي أو لاعرضي. يتراجع لدى ربع المرضى التنادر الجلدي المخاطي خلال سنتين من البداية. بعد ذلك يصبح المرضى المصابين لا عرضيين وغير معديين باستثناء الانتشار عن طريق نقل الدم أو عبر المشيمة.

يتطور الإفرنجي المتأخر بعد 1-10 سنة في 15٪ من حالات المرضى الغير معالجين. صمغة الجلد عقيدة سطحية أو آفة حبيبومية عميقة يمكن أن تطور قرحة تفتح للخارج. تستجيب الصمغة السطحية

بشكل مدهش للعلاج. يمكن أن تصيب الصمغة كذلك العظام، الكبد، الجهاز القلبي الوعائي، أو الجهاز العصبي المركزي. قد تكون للصمغة العميقة نتائج إمراضية خطيرة حيث أن معالجة الخمج لا تعيد وظيفة العضو المصاب.

يبدأ تطور الإفرنجي القلبي الوعائي تدريجياً خلال 10سنوات في أكثر من 10٪ من المرضى الغير معالجين وخاصة الرجال منهم. يطور المرضى التهاب أبهر مع نخر متوسطي تالي لالتهاب بطانة الشريان المدمر في الأوعية المغذية للشريان.

يتطور إفرنجي الجهاز العصبي المركزي في 8٪ من المرضى غير المعالجين خلال 5-35 سنة من الخمج البدئي ويتضمن إفرنجي سحائي وعائي، تابس ظهري، وخزل معمم (راجع الفصل 96). بالرغم من أن الخزل المعمم والتابس يصنفان كمتلازمات عصبية مستقلة إلى أن الكثير من المرضى يبدون علامات لكليهما. قد يكون الإفرنجي العصبي المركزي المتأخر لا عرضي رغم وجود شذوذات في الـ CSF مشيرة لالتهاب فعال. يمكن أن تتداخل قصة الإفرنجي مع إصابة مشاركة بالـ HIV. قد يصاب المرضى الأشخاص المصابين بكلا المرضين علامات وأعراض الإفرنجي الثانوي بشكل أكثر حتى قبل الشفاء من القرحة البدئية أحياناً (راجع الفصل 107).

## التشخيص والمعالجة

يجب إثبات تشخيص الإفرنجي السريري بالفحص بالساحة السوداء و/أو الدراسات المصلية. تشاهد الملتويات في محضر الساحة السوداء في القرحة الأولية أو الآفات الرطبة للإفرنجي الثانوي تشوش الملتويات الرمية تشخيص الساحة السوداء في الآفات الفموية. يبدو التشخيص المصلي في الجدول 106-2. يتطلب وجود الافرنجي العصبي تعديل المعالجة المعيارية بالصادات. لهذا السبب يجب التفكير بإجراء البزل القطني لكل المرضى المصابين بإفرنجي متأخر (اختبار VDRL لمدة سنة على الأقل بعد الخمج البدئي). أو الافرنجي لمدة غير معروفة. إن ارتفاع تعداد الكريات البيض في الـ CSF، ينبي تشخيص الإفرنجي العصبي. إن الشخص الذي لديه إيجابية مستمرة للـ VDRL في الدم وإيجابية VDRL في الـ CSF يجب أن يعتبر أن لديه إفرنجي عصبي ويعالج تبعاً لذلك. مع ذلك فإن حساسية VDLRفي الـ CSF في الحالات المثبتة للإفرنجي العصبي تبلغ 40 إلى 50٪ فقط. لذلك تستطب المعالجة في الافرنجي العصبي في المرضى المصابين بمتلازمة عصبية مستمرة، تغيرات في الـ CSF وإيجابية VDRL في المصل. بسبب إمكانية سلبية اختبار VDRL في الإفرنجي المتأخر فإن وجود إيجابية اختبار امتصاص أضداد اللولبية بالفلوروسيئين FTA-ABS في مريض مصاب بمتلازمة عصبية متوافقة مع الإفرنجي تعتبر استطباباً كافياً للمعالجة. قد تعاني نسبة ضئيلة 2-3٪ من المرضى المصابين بإفرنجي عصبي من تراجع مفاجئ بعد المعالجة بالبنسلين، يعتقد أن تفاعل Jerisch - Herxheimer. يمثل استجابة جهازية لحل الملتويات الناجمة عن البنسلين. ويمكن أن يلطف المعالجة المشتركة مع الكورتيكوستروئيدات. وهذا مهم خاصة في الإفرنجي الثانوي مع الإصابة السحائية.

الجدول 106-2. المصليات في الإفرنجي

| VDRL | VDRL | FTA-ABC |
|---|---|---|
| التقنية | اختبار معياري لغير اللولبيات، أضداد للكارديوليبين - ليستين | اختبار معياري للولبيات، أضداد لذراري نيكول للولبية الشاحبة بعد الامتصاص غير الملتويات اللولبية |
| الاستطبابات | المسح وتقييم الاستجابة للمعالجة. يجب أن يجرى على مصل محدد | إثبات نوعية إيجابية VDRL، يبقى متفاعل لمدة أطول من VDRL، إفرنجي متأخر خاصة الإفرنجي العصبي |
| نسبة الإيجابية المئوية في الإفرنجي | | |
| الأولي | ٪77 | ٪86 |
| الثانوي | ٪98 | ٪100 |
| الكامن الباكر | ٪95 | ٪99 |
| الكامن المتأخر والمتأخر | ٪73 | ٪96 |
| إيجابية كاذبة | تكون VDRL المتفاعل بضعف شائع (30٪ تقريباً)<br>يجب إعادة اختبار VDRL إيجابي وإذاأثبت يجرى FTA-ABC.<br>يحدد التكرار النسبي للإيجابيات الكاذبة من خلال انتشار الإفرنجي في المجتمع | الإيجابية الحديثة شائعة (80٪) في الحامل، بحيث إعادتها، |

VDRL = مخبر أبحاث الأمراض الزهرية ، FTA-ABC= امتصاص أضداد اللولبية المتألق.

الجدول 106-3. معالجة الإفرنجي في المضيف الطبيعي

| الفئة السريرية | المعالجة المختارة | قصة التحسس على البنسلين |
|---|---|---|
| الأولي | بنزاتين بنسلين 2.4 مليون وحدة عضلياً | تتراسكلين او اريتروميسين 2غ/يوم لمدة 15 يوم |
| الثانوي | | |
| الكامن الباكر | | |
| الصال صحي* | | |
| الكامن المتأخر أو المتأخر | بنزاتين بنسلين 2.4 مليون وحدة عضلياً كل أسبوع لمدة 3 أسابيع | لم يتم تقييم أي علاج بشكل كافة تتراسكلين أو اريتروميسين 2غ/يوم لمدة 30 يوم. |
| العصبي | بنسلين G المائي 20 مليون وحدة وريدياً لمدة 10 أيام | مثل الكامن المتأخر او المتأخر. |

*ثماس شخص سليم مع آفات جلدية أو أغشية مخاطية فعالة

يجب إعادة البزل القطني بعد معالجة الإفرنجي العصبي بفاصل 6 أشهر لمدة 3 سنوات لتأكيد كفاية العلاج، والذي ينعكس بعودة CSF للطبيعي والتراجع المتزايد في نسبة VDRL في السائل النخاعي الشوكي. يمكن أن تكون إعادة المعالجة ضرورية إذا استمرت شذوذات الـ CSF أونكست. بروتوكولات المعالجة موجودة في الجدول 106-3.

يجب أن تتابع الدراسات المصلي للإفرنجي بعد المعالجة مع جداول المعالجة الموصى بها. يمكن أن يصاب 1-5٪ من المرضى المصابين بالإفرنجي الأولي بتراجع أو عودة للخمج. في معالجة الإفرنجي الأولي الكافية يجب أن تصبح اختبار VDRL سلبي خلال سنتين بعد المعالجة (عادة خلال 6 إلى 12 شهر). لكن قد يبقى اختبار FTA-ABC إيجابياً مدى الحياة. 75٪ من المرضى المعالجين معالجة كافية والمصابين بالإفرنجي الثانوي سيصبح لديهم اختبار VDRL سلبي خلال سنتين. إذا لم يصبح سلبياً أو حقق عياراً إيجابياً ضئيلاً ثابتاً يجب عندها إجراء بزل قطني لتقييم إمكانية وجود إفرنجي عصبي لا عرضي. ويجب عندها إعادة العلاج بالبنسلين. ولكن 2-10٪ من مرضى الإفرنجي العصبي المركزي سيعانون من النكس بعد المعالجة، على كل حال، فمن النادر تطور المرضى اللاعرضيين إلى إصابة عرضية بعد المعالجة بالبنسلين والاستثناء الوحيد هو المرضى المصابين بالـ HIV، حيث يمكن أن يتطور إفرنجي عصبي وعائي خلال شهر بعد المعالجة القياسية للإفرنجي الأولي. يجب على كل مريض عولج من أجل الإفرنجي أن يكون سلبي المصل أو مقاوم للمصل مع إيجابية ضعيفة قبل إنهاء المتابعة وإذا لم يكن كذلك يجب تكرار العلاج عندها.

بسبب التقدم المسجل للإفرنجي العصبي عند بعض الأشخاص المصابين بالـ HIV والذين تلقوا علاجاً للإفرنجي الأولي تقترح المقاربة التالية. يجب إجراء اختبار HIV عند كل مريض مصاب بالإفرنجي. ويجب تحري الإفرنجي عند كل الأشخاص المصابين بالـ HIV. وإذا كان احتمال الإصابة المزدوجة وارداً فإن البزل القطني مستطب بغض النظر عن مرحلة أو فعالية الإفرنجي. آي شذوذات في CSF تتطلب علاج بالبنسلين الوريدي لمدة 10-14 يوم لعلاج الإفرنجي العصبي. وإذا لم يكن CSF شاذاً فمن الملائم إعطاء 3 جرعات أسبوعية من البنزاتين بنسلين مع علاج بالأموكسي سيللين لمدة عشر أيام. وعند حدوث إي حادث فإن الفحص السريري والمتابعة المخبرية هي الضرورية.

# التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم، والداء الحوضي الالتهابي

يمكن أن تعتبر هذه المتلازمات وبشكل واسع أخماجاً بنية ولا بنية.

## السيلان البني

تعد النايسريات البنية بعد الكلاميديا التراخومية كسبب للأمراض المنتقلة بالجنس في أمريكا، وقد ارتفع معدل الخمج بالنايسريات بشكل مفاجئ في التسعينيات وحالياً تحدث 3 ملايين حالة سنوياً في الولايات المتحدة.

### الوبائيات

لقد حقق حدوث السيلان البني في الولايات المتحدة بين عامي 1975 و1980 ربما انعكاساً لنقص حجم المجموعات المعرضة للخطر. إن تكرار الخمج شائع، ولكنه من غير الشائع لمريض فعال جنسياً أن يصاب بـ 20 خمجاً منفصلاً أو أكثر. إن عوامل الخطورة الخاصة هي البيئة المدنية، تدني الوضع الاجتماعي الاقتصادي، حالة عدم الزواج، والعدد الكبير من الاتصالات الجنسية غير الآمنة. إن 50٪ من النساء اللواتي يجرين جماع مع رجل مصاب بالتهاب الإحليل السيلاني سيتطور لديهم خمج عرضي. أما الخطورة عند الرجال فهي 20٪ بعد اتصال جنسي وحيد مع أنثى مخموجة. وينقل الاتصال الجنسي الفموي والجماع الشرجي العدوى كذلك. إن الخمج اللاعرضي عند الذكور هو عامل مهم في الانتقال. 40٪ من الرجال المتصلين بنساء عرضيات يحدث لديهم التهاب إحليل لاعرضي. إذا لم يعالج فإن الربع يتطور لديهم خمج عرضي خلال 7 أيام وعدداً مشابهاً يصبح الزرع سلبياً لدهم بشكل عفوي خلال هذه المدة. أما الباقي فيبقون إيجابيي الزرع ولاعرضيين لكنهم قادرين على نقل الخمج لفترة تصل حتى 6 أشهر. وقد لوحظ وجود الخمج المترافق مع المتدثرة التراخومية في 30 إلى 40٪ من المرضى المصابين بالسيلان البني.

### الإمراضية

إن *النايسريات السيلانية* هي مكورات مزدوجة لها شكل الكلية، سلبية الغرام. إن المفرزات الخاصة من العضو، الشفر، تساعد على الالتصاق بالسطوح المخاطية، وتساهم في مقاومة القتل من قبل العدلات، وتشكل عام فوعة هام. في الإناث، تبدل عوامل عديدة التعرض للإصابة. إن زمرة الدم B تزيد التعرض في حين أن الاستعمار المهبلي بالفلورا الطبيعية. ومحتوى IgA في المفرزات المهبلية والمستويات العالية للبروجسترون يمكن أن تكون عوامل حماية. يترافق الانتشار من عنق الرحم إلى السبيل التناسلي العلوي مع الطمث بسبب التبدلات في ال PH والمقومات الكيماوية الحيوية لمخاطية عنق الرحم تؤدي إلى ازدياد طرح المكورات البنية، إن توسع عنق الرحم وارتداد الطمث وارتباط المكورات السيلانية مع النطاف يمكن أن يكون عوامل إضافية في صعود الخمج التناسلي والانتشار. إن الأجهزة المانعة للحمل داخل الرحم (اللولب) تزيد خطر انتشار الخمج داخل البطانة من مرتين إلى تسع مرات (حبوب منع الحمل تترافق مع الانخفاض ضعفين).

### التظاهرات السريرية

في الذكور الذين يتطور لديهم التهاب إحليل عرضي، وتحدث أعراض نز قيحي وعسرة تبول شديدة عادة بعد 2 إلى 7 أيام من الاتصال الجنسي، يلي ذلك عادة المعالجة السريعة لذلك لا تكون الإصابات التناسلية الشديدة شائعة.

في الإناث يكون التهاب عنق الرحم هو التظاهرة الأكثر تكراراً والتي تسبب نز مهبلي أصفر غزير بشكل إجمالي. يتطور لدى 20٪ من الإناث المصابات بالتهاب مهبل سيلاني داء حوضي التهابي (PID) يبدأ عادة في وقت قريب من بدء الطمث. يتظاهر الداء الحوضي الالتهابي مثل التهاب بطانة الرحم (طمث شاذ مع ألم على الخط المتوسط للبطن. التهاب البوقين (ألم و مضض أسفل البطن مزدوج) أو التهاب البريتوان الحوضي.

إن التهاب البوقين يمكن أن يسبب انسداد أنبوبي وعقم. يمكن أن يضاعف التهاب ماحول الكبد البني (متلازمة Fitz- Hugh- Curtis) الداء الحوضي الالتهابي أيضاً ويتظاهر كألم في الربع العلوي الأيمن.

يمكن أن يتطور لدى النساء أيضاً التهاب رحم مع عسرة وتكرار البول. في مجتمعات محددة من النسوة النشيطات جنسياً، واحدة من كل أربع نسوة تشكو من أعراض السبيل البولي وَ 60٪ من هؤلاء اللواتي لديهن أعراض لكن بدون تجرثم دم يكون لديهن الزروع الإحليلية إيجابية *للنايسريات السيلانية*.

السيلان الشرجي المستقيمي يحدث عند كل من الذكور الجنوسيين والنساء متخالفات الجنس، في الذكور الألم المستقيمي الناتج والزحير البولي والنز القيحي المخاطي والنزف قد يمثل فقط مكان الخمج، إن الإصابة المستقيمية الشرجية يمكن أن تُميز فقط من خلال زروع المتصلين اللاعرضية لمرضى بالسيلان.

في النساء تكون الإصابة الشرجية المستقيمية اللاعرضية هي اختلاط متكرر للمرض البولي التناسلي العرضي، حتى في غياب الاتصال الشرجي (44٪)، والإصابة المستقيمية الشرجية المعزولة (4٪) أيضاً يكون التهاب المستقيم الحاد أو المزمن (2-5٪) نادراً. إن فشل العلاج في التهاب المستقيم الشرجي السيلاني متكرر في (7-35٪). بسبب تكرار الإصابة اللاعرضية في كل من المواقع المحتملة فإن المرضى مع أعراض موحية بالإصابة بالمكورات السيلانية يجب أن تجرى لهم زروع من الشرج، البلعوم (وعندما يكون ملائم) من عنق الرحم.

يحدث السيلان البلعومي في الذكور مثليي الجنس أو النساء متخالفات الجنس بعد الجنس الفموي وبتكرار أقل في الذكور متخالفي الجنس، إن البلعوم هو موقع نادر للإصابة السيلانية (5 إلى 8٪).

يحصل الانتشار خارج التناسلي في حوالي 1٪ من الذكور وَ 3٪ من الإناث المصابين بالسيلان. إن ذراري *النايسريات السيلانية* المسببة للانتشار تختلف عن المكورات السيلانية الأخرى في عده اعتبارات. هي بشكل عام أكثر حساسية للبنسلين ومقاومة للفعالية الجرثومية الطبيعية للأضداد والمتممة والموجودات الأخيرة قد تنتج عن ارتباطها بالحصار الحادث بشكل طبيعي للأضداد. إن حالات عوز المتممة يمكن أن تؤهب المرضى للسيلان المنتشر. إن انتشار الإصابة بالمكورات النيسرية يمكن يأخذ شكل متلازمة التهاب الجلد الرثواني مع 3 إلى 20 من آفات الجلد النزفية، النخرية ، الحطاطية ، البثرية أو البقعية التي تتواجد عادة على السطوح الباسطة للأطراف البعيدة. من الموجودات المرافقة هو التهاب الأغماد الوترية اللامتناظر مع أو بدون التهاب مفاصل والتي غالباً ما تصيب المعاصم، الأصابع، الركب، الكواحل. تكون زراعة السائل المفصلي سلبية عادة في متلازمة التهاب الجلد الرثياني تقود إلى التفكير بالأضداد المناعية الجوالة التي يمكن إثباتها في معظم المرضى هي هامة في الإمراضية. إن الخزعات الزلالية يمكن أن تعطي زروع إيجابية، إن خزعات آفات الجلد تكشف مستضدات المكورات السيلانية. (بتلوين الأضداد بالتألق المناعي) (التألق المناعي بالأضداد الموسومة) في ثلثي الحالات. يكون زرع الدم إيجابي في 50٪. التهاب المفاصل الريثاني هو تظاهرة أخرى لانتشار المرض، *النايسريات السيلانية* هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل الريثاني عند الذين تتراوح أعمارهم بين 16-50 سنة، تكون زراعة السائل المفصلي إيجابية عادة (خاصة عندما يتجاوز تعداد الكريات البيض في السائل المفصلي 80.000 / ميكرو ليتر) في أقل من 50٪ من الحالات وزروعات الدم تكون إيجابية في أقل من 25٪ من الحالات، ويتأكد التشخيص عادة بالزروعات خارج المفصلية (في المواقع التناسلية عادة). قد يؤدي خمج الدم بالمكورات البنية إلى التهاب شغاف، التهاب سحايا، التهاب عضلة قلبية وتامور أو التهاب كبد سمي.

### التشخيص المخبري والتدبير

إن تلوين غرام للنجيج (النز) الإحليلي يحدد سبب التهاب الإحليل في أغلب الذكور المصابين بالسيلان البني لأن المكورات المزدوجة داخل الخلية النموذجية مشخصة (الشكل 106-1). إن مشاهدة مكورات مزدوجة سلبية الغرام خارج خلوية تكون غير جازمة، إن غياب المكورات البنية في لطاخة مفرزات احليلية من رجل تنفي عملياً التشخيص.

يكون التشخيص بتلوين غرام لفتحة عنق الرحم نوعياً نسبياً ولكن غير حساس (< 60٪). يحتوي مستنبت ثاير - مارتن المعدل على صادات تثبط نمو الجراثيم الأخرى وتزيد إنتاج المكورات البنية من عينات يحتمل أن تكون ملوثة. وهذا ليس ضرورياً عند زراعة سوائل عقيمة بالشكل الطبيعي مثل السائل المفصلي والدم وال CSF. يجب زراعة العينات المأخوذة من هذه الأماكن على الأغار الشوكولاتي. هناك اعتبارات أخرى هامة من أجل عزل المكورات البنية تتضمن استخدام ماسحات تركيبية (حموض دسمة غير مشبعة في القطن يمكن أن تكون مثبطة). إن إدخال ماسحة رقيقة جداً من الجينات الكلسيوم أو





**الشكل 106-1**. تلوين غرام للخمج الإحليلي. يظهر مكورات ثنائية داخل خلوية نموذجية مصحوبة بالعدلات.

عروة بطول 2سم لداخل الإحليل الذكري وتجنب إجراء غسيل مهبلي (12 سا)، و التبول (2 سا) ومزلقات منظار عنق الرحم قبل الزرع. في جميع حالات الشك بلنايسريات البنية يجب إجراء زرع الإحليل، الشرج والبلعوم. في الإناث 20٪ من الحالات التي تكون فيها زروع عنق الرحم الأولية سلبية تنتج *النايسريات البنية* عندما تعاد الزروعات. إن السبر الوراثي يكون أقل حساسية من الزرع في التشخيص.

تزداد مقاومة النايسريات البنية للبنسلين على نطاق العالم. والتوصية الحالية لمعالجة السيلان البني غير المختلط هو السفترياكسون 125 ملغ عضلياً مرة واحدة، ويجب أن يتبعه مقرر علاجي من الدوكسي سيكلين (100 مغ مرتين يومياً فموياً لمدة 7 أيام) أو الأزيترومايسين (اغ فموياً كجرعة وحيدة) لمعالجة خمج المتدثرة المتزامن. تتضمن المعالجات البديلة، Cefiximc 400 ملغ مرة واحدة فموياً. 500 Ciprofloxacin ملغ مرة واحدة. أو Lovofloxacin 500 ملغ مرة واحدة. تزداد مقاومة النايسريات البنية للكينولونات في آسيا الجنوبية الشرقية، وفي عام 2001. 10٪ من ذراري النايسريات البنية في Hawaii كانت مقاومة للكينولونات. في المرضى المتحسسين بشدة للبيتالاكتام، يمكن استخدام السبكتينو مايسين 2 غرام عضلياً وهي معالجة غير كافية للإصابة البلعومية. يجب معالجة الداء الحوضي الالتهابي PID بالـ Cefoxitin2غ عضلياً يتبعه الدوكسي سيكلين 100 ملغ مرتين يومياً فموياً لمدة 10 أيام. يجب إدخال المريضات بشكل خطير بالداء الحوضي الالتهابي إلى المستشفى. إن التقييم بالإيكو لوجود خراجة حوضية أو التهاب بريتوان يكون مبرراً في هذه الحالة.

أن الجراحة يمكن أن تكون مستطبة لتفجير خراجة حوضية أن مبيضة – بوقية. يجب معالجة خمج السيلان المنتشر بالسيفتر ياكسون اغ كل 24 ساعة لمدة 10 أيام. يجب استخدام السيفالو سبورينات إذا كانت القصة المرضية تشير إلى حساسية متواسطة بالـ IgE تجاه البنسلين (تفاعل فرط الحساسية، وذمة وعائية، طفح جلدي). في مثل هذه الحالة يكون السيبروفلو كساسين 500 مع مرتين يومياً لمدة 7 أيام علاجاً بديلاً فعالاً.

يجب إجراء اختبار VDRL في كل المرضى المصابين بالسيلان البني. إذا كان سلبياً فلا حاجة لمتابعة أبعد من ذلك لأن السيفتر ياكسون بجرعته المستعملة يمكن أن يكون فعالاً في علاج السفلس في فترة الحضانة. وإذا استخدمت أدوية بديلة فيجب إعادة فحص VDRL بعد 4أسابيع. يجب أن تكون الزروع الشرجية جزءاً من المتابعة الروتينية للنساء لأن استمرار الحمل المستقيمي الشرجي يمكن أن تكون مصدر النكس. يحدث التهاب الإحليل بعد السيلاني في 30-50٪ من الذكور بعد 2-3 أسابيع من المعالجة بالبنسلين إذا لم تتبع هذه المعالجة بالتتراسكلين. وهذا ينجم عادة عن *المتدثرة التراخومية* أو *اليورو بلاسما الحالة لليوريا*.

## التهاب الإحليل والتهاب العنق بغير المكورات البنية، والداء الحوضي الالتهابي

يتطلب تشخيص التهاب الإحليل غير البني (NGU) استبعاد السيلان بسبب وجود تداخل هام في المتلازمات السريرية.

### الوبائيات

على الأقل هناك العديد من حالات التهاب الإحليل اللابني كما هي حالات التهاب الإحليل البني. نموذجياً يكون التهاب الإحليل اللابني (NGU) شائعاً في الفئات الاقتصادية الاجتماعية العليا (الغنية). تتسبب *المتدثرة التراخومية* في 30-50٪ من NGU، ويمكن عزلها في 0 -11٪ من الذكور النشيطين جنسياً اللاعرضيين. يمكن عزل *المتدثرة التراخومية* أيضاً من 30٪ من الرجال المصابين بالسيلان البني، وهي تمثل افتراضياً وجود خمج متزامن. بعض حالات التهاب الإحليل اللابنية وسلبية *المتدثرة* تكون ناجمة عن *اليورو بلاسما الحالة لليوريا* أو *المشعرات المهبلية*.

### المتلازمات السريرية

يكون التهاب الإحليل اللابني أقل عدوى من خمج السيلان البني وتكون فترة الحضانة بين 7-14يوم يشكو المرضى خاصة من نجيج إحليلي، عسر تبول وحكة. ومن المهم أن النجيج لا يكون تلقائياً لكن يصبح واضحاً بعد حلب الإحليل في الصباح. يتألف النجيج المخاطي القيحي من سائل رقيق غيمي مع بقع قيحية، ولا تسمح هذه الصفات المميزة بالتفريق ع الإصابة بالبنيات دوماً. تسبب *المشعرة المهبلية* نجيجاً بشكل نموذجي قليلاً.

تعد *المتدثرة التراخومية* سبباً شائعاً أيضاً لالتهاب البربخ. لدى الذكور الأصغر من 35 سنة ويمكن أن يؤدي إلى التهاب مستقيم في الرجال والنساء الذين يمارسون جماعاً استقبالياً مستقيماً.

كما تعد أخماج المتدثرة أكثر شيوعاً من أخماج البنيات في النساء لكنها قليلة الكشف عادة. يصاب ثلثا النساء المصابات بالتهاب عنق الرحم مخاطي قيحي بخمج المتدثرة. وبشكل مماثل فإن العديد من النساء المصابات ببدء حاد من عسرة التبول وتعدد البيلات والبيلة القيحية مع بول مثاني عقيم

يكن مصابات بخمج *المتدثرة التراخومية*. تعد *المتدثرة التراخومية* على الأقل سبباً شائعاً لالتهاب البوقين كما هو الحال في البنيات.

## التشخيص المخبري

يعتمد التفريق بين الأخماج البنية واللابنية عادة وبشكل أساسي على المحضرات الملونة بغرام للنتحات والزروع. يكون تشخيص التهاب

**الجدول 106-4.** المتعضيات المسببة لالتهاب المستقيم والكولون عند الرجال الجنوسيين

| |
|---|
| *النايسريا البنية* |
| *المتدثرة التراخومية* |
| *فيروس الحلأ البشري* |
| *اللولبية الشاحبة* |
| *أنواع الشيغلا* |
| *أنواع السالمونيلا* |
| *أنواع العطيفات* |
| *المتحول الحال للنسج* |
| *الجيارديا لامبليا* |
| *الأسطوانية البرازية* |

الإحليل البني عند ذكر مصاب بالتهاب إحليل ومكورات ثنائية سلبية الغرام نموذجية مترافقة مع عدلات، واضحاً تماماً ولا توجد حاجة للزرع هنا، لكن لا يمكن نفي إمكانية وجود خمج مرافق لالتهاب إحليل بغير البنيات. يكون الزرع على وسط ثاير مارتن ضرورياً في كل النساء و في الرجال الذين لا يعطي تفسير تلوين غرام توجهاً معيناً لديهم. تعتبر تقنيات عزل وكشف المتدثرة (مسبار الـ DNA) متاحة بشكل واسع ويجب استخدامها بشكل روتيني عند تقييم الأخماج التناسلية.

## المعالجة

يجب معالجة المريض وجميع شركاءه الجنسيين بالأزيترو مايسين 1غ فموياً بجرعة واحدة، أو بالدوكسي سيكلين 100مغ مرتين يومياً لمدة 7 أيام. يمكن أن يحدث النكس وهو يتطلب فترات أطول من المعالجة (2-3 أسابيع). في الحمل، يعد الاريترو مايسين 500 مغ فموياً 4 مرات يومياً لمدة 7 أيام علاجاً مقبولاً.

**الجدول 106-5.** التهاب المهبل

| المرض | الوبائيات الإمراضية | الموجودات السريرية | التشخيص المخبري | المعالجة |
|---|---|---|---|---|
| داء المبيضات | تكون الخمائر جزءاً من الفلورا الطبيعية، يعد فرط النمو المحرض بالصادات واسعة الطيف ومستويات الاستروجين المرتفعة (الحمل، قبل الطمث، حبوب منع الحمل الفموية) وداء السكري دليلاً مبكراً على خمج الـ HIV | حكة، نجيج قليل أولا يوجد، عسرة تبول متقطعة، الشفرين شاحبين أو حمامين مع آفات تابعة، نجيج مهبلي، كثيف، لزج مع قشور سميكة بيضاء، التهاب حشفة في 10٪ من الذكور المتماسين. | PH المهبلي = 4.5 (طبيعي) واختبار Whiff سلبي، يمكن رؤية الخمائر في اللطاخة الرطبة في 50٪ الزرع إيجابي | الميكونازول، البوتوكونازول التيروكونازول أو مراهم أو تحاميل الكلوتر يمازول لمدة 3-7 أيام، الفلوكونازول 150مغ فموياً جرعة وحيدة |
| خمج المشعرات المهبلية | STD ، الحضانة 5-28 يوم، تبدأ الأعراض أو تتفاقم أثناء الطمث | نجيج، ألم، تهيج، عسرة تبول خفيفة، عسرة جماع، نجيج رقيق غزير ويكون أصفر مخضراً في خمس الحالات وفقاعي في ثلث الحالات | ارتفاع PH، تظهر اللطاخة الرطبة عدداً كبيراً من WBC والمشعرات، اختبار Whiff إيجابي (10٪ KOH يعطي رائحة السمك) | ميترو نيدازول 2غ بجرعة وحيدة ويجب معالجة الشركاء الجنسيين. |
| التهاب المهبل الجرثومي | خمج مؤازر، الغاردينيلا المهبلية واللاهوائيات (أنواع Mobiluncus) | رائحة مهبلية، نجيج خفيف، التهاب قليل، نجيج رمادي رقيق مع فقاعات صغيرة | PH مرتفع، اختبارWhiff إيجابي، المحضر الرطب يحوي خلايا الدليل (خلايا الظهارة المهبلية مع عصورات داخل خلوية). القليل من WBC | ميترو نيدازول 500 مغ مرتين لمدة 7 أيام، البدائل تشمل جيل الميترو نيدازول (0.75 ٪) 5غ مهبلياً مرتين يومياً لمدة 7 أيام أو كريم الكليندا مايسين (2٪) 5غ مهبلياً يومياً عند النوم لمدة 7 أيام، لا تعالج الشركاء حتى حدوث النكس |

HIV = فيروس عوز المناعة البشري، KOH = هيدروكسيد البوتاسيوم.
STD = الأمراض المنقولة بالجنس، WBCs = **كريات** الدم البيضاء.

## التهاب الكولون والمستقيم الجنوسيين

يمكن أن يبدي الرجال الذين يمارسون الجنس الاستقبالي التهاب كولون ومستقيم / التهاب مستقيم، ويؤدي هذا إلى ألم مستقيمي شرجي، نجيج مخاطي أو مدمى، إسهال، زحير وألم بطن. يجب إجراء تنظير سيني مع زرع وتلوين غرام للنجيج. يظهر الجدول 106-4 المتعضيات المرضة المسببة. متلازمات الإسهال موجودة في الفصل 102. يحمل حوالي 10٪ من المرضى عاملين ممرضين أو أكثر. يمكن أن يحدث التهاب المستقيم بدون أي عامل ممرض محدد (42٪). يملك الإسهال في المرضى المصابين بفيروس HIV مجموعة مختلفة تماماً من الاختلاطات (انظر الفصل 107).

## التهاب المهبل

يدرس الجدول 106-5 التظاهرات الكامنة في تشخيص ومعالجة المريضات المصابات بالتهاب مهبل.

### آفاق مستقبلية

- يمكن أن تحد المقاومة المزدادة للمكورات البنية للكينولونات من استعمال هذا الصف من الصادات في المعالجة.
- سوف تستمر المعالجة المنهجية لجميع STDs لتضم الاستجابة للنماذج المتغيرة للمقاومة ضد الجراثيم.
- سوف يستمر ضبط القرحات التناسلية وبقية STDs الأخرى ليلعب المفتاح في المحاولات الهادفة لضم وبائيات HIV.



الفصل 107

# الخمج بالـ HIV ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة

بعد مرور عقدين على التعرف على الإيدز كمرض مميز، وذلك في عام 1981، فإن أكثر من 60 مليون شخص في العالم قد أصيبوا بهذا الفيروس (HIV-1). ومن هؤلاء المرضى فإن أكثر من 90% هم من العالم المتطور، وتقريباً 90% منهم قد اكتسبوا الخمج عن طريق الاتصالات الجنسية المتغايرة.

وقد تم تحديد فيروس نقص المناعة البشري الثاني (HIV-2) في غرب إفريقيا في منتصف الثمانينات من هذا القرن. ويسبب (HIV-2) الإيدز أيضاً. ولكن اعتبر الخمج به ذو مدة كمون أطول سريرياً من تلك الموجودات في (HIV-1). وبالرغم من تشارك (HIV-2) مع (HIV-1) بالعديد من الخواص الوراثية والحيوية، فإن كلا الفيروسين يملكان مورثات بنيوية و منظمة خاصة بكل واحد منهما. فبينما نجد أن (HIV-1) يرتبط بشدة مع فيروس نقص المناعة القردي (SIV) المعزول من تحت نوع الشمبانزي (SIVcpz). فإن (HIV-2) أكثر ارتباطاً بـ (SIV) الموجودة عادة في نوع المانغابي القاتم (SIVsn). وإن الأخماج النادرة بـ (HIV-2) في الولايات المتحدة حتى الآن هي من منشأ إفريقي غربي. ومن خلال بقية هذا الفصل فإن اختصار *HIV* سوف يرمز إلى فيروس (HIV-1).

## الوبائيات

تم التعرف لأول مرة على الإيدز على أنه كينونة سريرية في رجال أصحاء سابقاً كانوا قد اكتسبوا أخماجاً خطيرة بعناصر ممرضة انتهازية نادرة وأكثرها شيوعاً ذات الرئة *بالمتكيس الرئوي الكاريني* (PCP). هذا المرض الذي وجد سابقاً فقط بين الأشخاص المصابين بنقص مناعة خلوية شديد.

وقد أكدت الدراسات وجود نقص مناعة شديد عند هؤلاء الأشخاص مؤدية إلى اسم: *متلازمة نقص المناعة المكتسبة*. عندما لوحظت أخماج انتهازية مشابهة فيما بعد في مستخدمي الأدوية المحقونة والرجال المصابين بالناعور وشريكاتهم الجنسيات الإناث، أصبح واضحاً أن هذه المتلازمة قد نتجت عن عوامل منقولة عبر الاتصال الجنسي أو عبر نقل الدم الملوث أو منتجات الدم. لقد تم تعريف فيروس HIV في عام 1983 وتم التأكد في عام 1984 على أنه العامل المسبب لـ AIDS.

وقد وضعت مراكز مكافحة المرض والوقاية (CDC) معايير لتحري وتشخيص الإيدز، وقد عدلت في 1987. تضمنت هذه المعايير عدداً كبيراً من الأخماج الانتهازية (OIS) (انظر الجدول 107-1) التي تشير إلى خلل في المناعة الخلوية و/أو الخلطية، بالإضافة إلى بعض التنشؤات وحالات أخرى مترافقة مع نقص المناعة الشديد (انظر الجدول107-2). وإن حدوث أي من تلك الحالات في شخص بدون سبب آخر للكبت المناعي يضع تشخيص الإيدز. في عام 1992 وسعت مراكز مكافحة المرض والوقاية منه تعريف الإيدز ليشمل كل الأشخاص المخموجين بالـ HIV مع كبت شديد لمستويات المناعية المتواسطة بالخلايا والتي بتعداد اللمفاويات التائية $CD4^-$ (تعداد CD4) أقل من 200 خلية/ ملم$^3$.

في عام 1993 أصبح الإيدز السبب المؤدي للموت لدى البالغين ذوي الأعمار من 25-44 سنة (الشكل 107-1). وبحلول العام 2003، هناك حوالي مليون شخص مخموج بالإيدز في الولايات المتحدة. على الأقل 400.000 أشخاص إضافيين كانوا يعيشون بخمج HIV لاعرضي.

إن التحليل الراجع لعينات المصل المحفوظة قد أظهر أن خمج الـ HIV قد ظهر في أفريقيا الوسطى قبل عقدين على الأقل من التعرف على متلازمة الإيدز السريرية. ومنذ بداية الثمانينات، فإن خمج الـ HIV قد انتشر بشكل واسع ليصبح جائحة كبيرة على امتداد العالم. ويستمر خمج الـ HIV بالانتشار وإن يكن بمعدلات مختلفة الحدوث عبر جميع البلدان. وقد حدث خلال التسعينات انتشار سريع بشكل استثنائي عبر الهند، جنوب شرقي آسيا، وجنوب أفريقيا، وأوربا الشرقية.

وبسبب فترة الكمون بين الخمج بالـ HIV وبين تطور الأمراض المتعلقة بالإيدز، فقد تأخرت الوبائيات المعروفة سريرياً للإيدز من 6-8سنوات بعد انتشار الفيروس إلى مجتمعات جديدة. وعلى الرغم من اكتشافه لأول مرة بين الرجال الشاذين جنسياً ومتعاطي المخدرات الوريدية في الولايات المتحدة، إلى أن الشكل المسيطر لانتقال فيروس الـ HIV في معظم أنحاء العالم يكون عن طريق الاتصالات الجنسية المتغايرة. يوجد الفيروس في كل من السائل المنوي والمفرزات المهبلية الفتية للأشخاص المخموجين، ويمكن أن ينتقل عبر أي من الشريكين خلال الجماع المهبلي. وإن الوجود المرافق لأمراض أخرى منقولة بالجنس خصوصاً تلك التي تترافق بتقرحات تناسلية يسهل انتقال الـ HIV بشكل كبير (انظر الفصل 106). وتشكل النساء الآن المجموعة التي يزداد فيها خمج الـ HIV بشكل متسارع في الولايات المتحدة، وفي العديد من المناطق الريفية في الجنوب الشرقي، النساء المصابات أكثر من نصف الحالات الجديدة في عام 2002.

تزيد المشاركة بالإبر المستعملة لحقن المخدرات من نقل الفيروس بشكل فعال. وبسبب تمركز متعاطي المخدرات المحقونة في المناطق

الجدول 107-1. الأخماج الانتهازية التي تشير إلى خلل في وظيفة المناعية الخلوية الترافقة مع متلازمة نقص المناعة المكتسبة (الإيدز)

**أخماج الأولي:**
*التهاب الدماغ بالمقوسات القندية*
*التهاب الأمعاء بالبوغيات الخفية الصغيرة (>1 شهر)*
التهاب الأمعاء بمتماثلة الأبواغ الجرسية (>1 شهر).
**الأخماج الفطرية:**
*التهاب المري بالمبيضات*
*التهاب السحايا بالمستخفيات المحدثة*
*داء النوسجات المنتشر*
*المتكيس الرئوي الكاريني*
**الأخماج الجرثومية:**
معقد المتفطرات الطيرية داخل الخلوي المنتشر
الخمج الفعال بالمتفطرات السلية
انتان الدم الناكس بالسالمونيلا
ذات الرئة الجرثومية الناكسة.
**الأخماج الفيروسية:**
الخمج المزمن بفيروس الحلأ البسيط المريئي أو المخاطي الجلدي (>1 شهر) التهاب الشبكية، المري، أو الكولون بالفيروس المضخم للخلايا CMV
اعتلال المادة البيضاء للدماغ المترقي عديد البؤر (فيروس JC).

الجدول 107-2. حالات أخرى تعطي معايير سريرية للإيدز

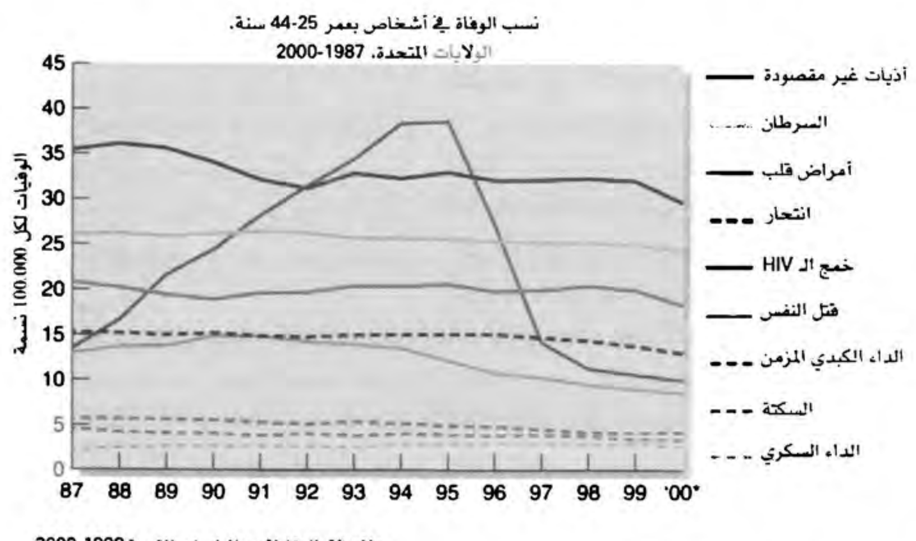
**التنشؤات**
ساركوما كابوزي (في شخص عمره > 60 سنة)
درجة متقدمة من لمفومالا هودجكن نمط الخلايا البائية*
ساركوما المصورات المناعية*
لمفوما الدماغ البدئية*
الكارسينوما الغازية في العنق* (عنق الرحم)
**المرض الجهازي**
متلازمة الهزال (الضمور) بال HIV (فقد غير مقصود لأكثر من 10٪ من وزن الجسم).

*يتطلب دليلاً مخبرياً على الخمج بال HIV

الداخلية من المدن الفقيرة، فإن عدداً غير متساوٍ من الرجال والنساء في أمريكا الشمالية المخموجين بال HIV هم أمريكيين أفريقيين أو إسبانيين. وإن الاختلافات في النماذج المحلية لمتعاطي المخدرات الوريدية بين المناطق يفسر الاختلاف المكاني الكبير لانتشار حالات الإيدز بأكثر من 100 ضعف في الولايات المتحدة (شكل 107-2).

يمكن أن يحصل النقل العمودي لل HIV من الأم المخموجة للطفل في الرحم، أو خلال المخاض أو خلال الإرضاع، ويكون 25 - 30٪ من الرضع المولودين لأمهات إيجابيات المصل لـ HIV اللاتي لا يتلقين علاجاً مضاداً للفيروس، هم مخموجين بال HIV. ويمكن لنسبة الانتقال العمودي أن تنخفض إلى 3٪ أو أقل بالمعالجة بالأدوية المضادة الفيروسية قبل وما حول الولادة للأم وبعد الولادة للوليد.

يوجد فيروس ال HIV تقريباً بشكل عام في دم المرضى المخموجين في غياب المعالجة المضادة الفيروسية الفعالة. لذا قبل التطبيق الواسع بين الأمم لاختبار المسح الدموي في أواخر 1985. كان الخمج عن طريق نقل الدم أو منتجاته (مثل العامل الثامن والتاسع لمرضى الناعور) مسؤولاً عن 3٪ من حالات الإيدز تقريباً في الولايات المتحدة.




**الشكل 107-1.** نسب الوفاة في أشخاص بعمر بين 25-44 سنة. الولايا المتحدة. 1987-2000. في عام 1993 أصبح الإيدز السبب المؤدي لوفاة الأمريكيين في هذه الفئة العمرية. وبسبب الالتزام الواسع الانتشار بالمعالجة المشتركة الفعالة المضادة للفيروسات في عام 1996. فقد انخفضت نسب الوفيات المتعلقة بالإيدز بشكل حاد، وحتى 1998 يصف الإيدز على أنه السبب الخامس من بين أسباب الوفيات في هذه الفئة العمرية (أخذت المعلومات من مراكز مكافحة المرض والوقاية منه).




**الشكل 107–2.** نسب الذكور البالغين/ اليافعين المكتسبين لحالات متلازمة نقص المناعة المكتسبة لكل 100000 شخص في الولايات المتحدة 2000، أيار 2001. تظهر النسب تنوعاً جغرافياً كبيراً، من 102 في مقاطعة كولومبيا إلى 0.4 في شمال داكوتا. تظهر النسب لدى الرجال تنوعاً جغرافياً بشكل عام، مع معدل حدوث إجمالي أكثر بثلاث مرات منه لدى النساء. (من مراكز مكافحة المرض والوقاية منه. HIV / AIDS تقرير عام 2001).

ومنذ العام 1985 تم فحص جميع منتجات الدم في أمريكا الشمالية، لتحري مستضدات الـ HIV وأضداد الـ HIV، إن خطورة الخمج بالـ HIV المكتسب عن طريق نقل الدم في أمريكا الشمالية وغرب أوربا قد أصبحت الآن قليلة ولكنها ليست معدومة.

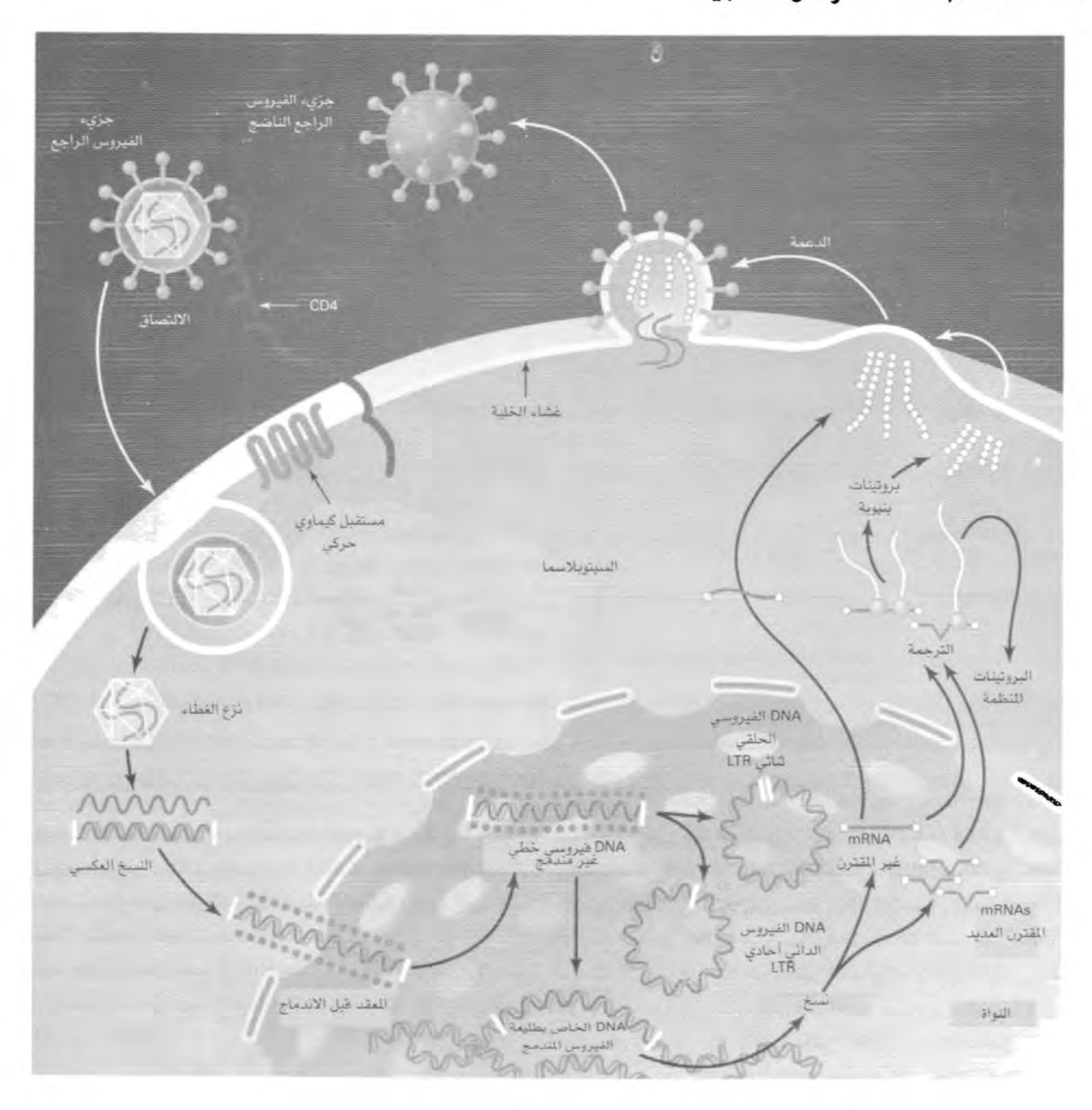
أيضاً فقد حصل خمج الـ HIV بعد التعرض العرضي بالوخز للعاملين بالعناية الصحية. بعد الأذية بإبرة مجوفة ملوثة بالـ HIV يقدر خطر الخمج بـ 0.3٪.

## الفيزيولوجيا المرضية

إن الـ HIV هو عضو في عائلة الفيروسات المتأخرة من الفيروسات الراجعة التي تتضمن عناصر مثل الـ Visna (مرض فيروسي في الأغنام) وفيروس فقر الدم الخامج للخيول، وفيروسات نقص المناعة القردية. يحتوي لب الـ HIV نسختين من سلسلة العوامل الوراثية المفردة لمجين RNA الفيروسي موجودتين مع الشفرة الفيروسية للأنظيم الناسخ العكسي (الشكل 107-3). تحيط ببروتينات اللب P24 وبروتينات اللحمة P18 طبقة ثنائية من الدسم مشتقة من خلية المضيف وعبر هذه الطبقة تبرز الغليكو بروتينات الغلافية السطحية (gP120) وعبر الغشائية (gP41).

تملك الغليكو بروتينات الغلافية للـ HIV ألفة عالية لجزئ CD4 الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة والخلايا الأخرى من صنف الوحيدات/البالعات. بعد أن يرتبط الـ HIV إلى CD4 ومستقبل مشترك خلوي نوعي ( CCR5 هو مستقبل مشترك أساسي على اللمفاويات التائية المساعدة، بينما CXCR4 على البالعات)، فإن كلا من غشاء الفيروس والغشاء الخلوي يلتحمان ويدخل معقد البروتينات النووية الخاص بـ HIV إلى السيتو بلاسما. وتخضع المادة الوراثية الفيروسية RNA للانتساخ بواسطة الأنظيم الناسخ العكسي المشفر فيروسياً. يدخل DNA الفيروسي مضاعف السلسلة إلى النواة، حيث يتم تحفيز اندماج الـ DNA الخاص بطليعة الفيروسي صبغي المضيف من قبل أنظيم فيروسي عكسي آخر هو integrase (الشكل 107-3). في بعض الخلايا، بعد التداخل مع المادة الوراثية للمضيف، يمكن لطليعة الفيروس أن تبقى بحالة كامنة لسنوات بدون انتساخ يمكن قياسه للـ RNA أو تصنيع للبروتينات الفيروسية. يمكن أن تخدم كخزان خلايا الذاكرة التائية المستريحة المخموجة بالشكل الكامن لاستمرار الخمج من أجل حياة المرضى المخموجين في حال وجود معالجة مضادة للفيروسات الزاحفة الفعالة (انظر في الأسفل). يحدث معظم التضاعف الفيروسي في الخلايا التائية المفعلة وكلاهما أكثر قابلية للخمج وأكثر قدرة على دعم التضاعف الفيروسي المنتج.

عندما تتفعل خلية لمفاوية تائية (مثال: عن طريق التعرف على الببتيدات المستضدية أو عن طريق ربط السيتوكينات قبل الالتهابية)، تتفعل المنطقة الحاثة / المعززة الفيروسية (القطعة النهائية الطويلة المكررة) لتزيد ظهورRNA الرسول لـ HIV (mRNA). تسهل البروتينات المنظمة المشفرة فيروسياً Tat وَ Rev تجسيد الـ RNA الرسول و النقل السيتو بلاسمي بالترتيب. إن بروتينات اللب، الأنظيمات الفيروسية وبروتينات الغلاف تُشَفّر بمورثات الـ HIV، *env* *pol*, *gag* بالترتيب. تتشطر عديدات البروتين المشفرة Pol وَ Gag



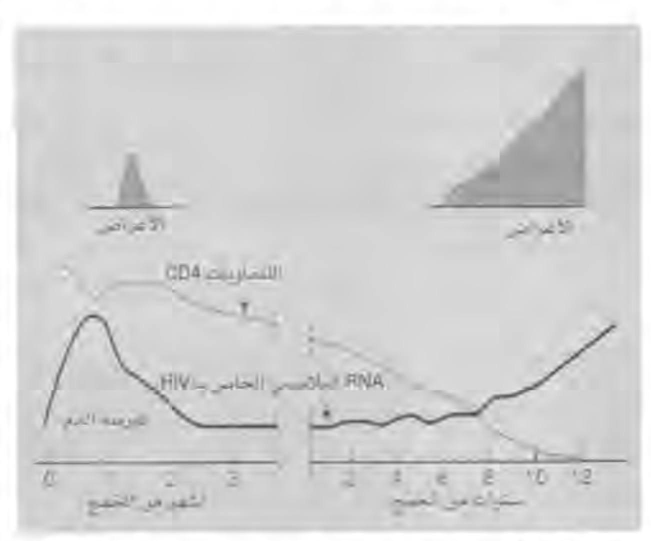

**الشكل 107–3.** الخطوات الأساسية لدورة حياة فيروس نقص المناعة البشري (HIV-1) المرحلة الأولى هي التصاق الجزيء الفيروسي على CD4 وَ المستقبلات الحركية الكيماوية (CCR4 أو CXCR5 ) على سطح الخلية اللمفاوية. ثم تدخل المادة الوراثية RNA لـ HIV إلى السيتو بلاسما كجزء من المعقد البروتيني النووي. تنسخ المادة الوراثية RNA الفيروسية بشكل عكسي إلى DNA خطي مضاعف (مكان عمل مثبطات النسخ العكسي. انظر النص). وحالما يُصنع DNA الفيروسي فإن جزيء DNA الفيروسي الخطي يندمج ضمن معقد قبل الاندخال مندمج الذي يدخل إلى النواة. يوجد في النواة DNA الفيروسي غير المندمج بشكلية الخطي والدائري. إن الـ DNA الفيروسي غير المندمج الخطي هو المادة الأساسية التي يتشكل منها الـ DNA المادة المضيفة ويعمل كقالب للنسخ الفيروسي. إن نسخ قالب DNA طليعة الفيروس ودمج الـ RNA الرسول التبادلي المجدول Mrna التبادلي ينتج عنه أنواع من Mrna الفيروسي المندمج الذي يرمز بروتينات فيروسية إضافية بما فيها Nef, Rev, Tat, وَ mRNA الفيروسي المندمج الذي يرمز البروتينات الفيروسية البنيوية بما فيها بروتين المادة الأساسية Pol Gag. (يمنع انشطار بروتينات الطليعة من قبل مثبطات البروتياز. انظر النص) إن الانتقال في النمط الانتساخي من تعبير mRNA الفيروسي المتضاعف المندمج بشكل مسيطر إلى mRNA الفيروسي غير المندمج يشكل مؤشر على الانتساخ الفيروسي الفعال. كل مسخ الفيروس تصّدر إلى السيتو بلاسما حيث تتم الترجمة والتجميع ومعالجة الأجزاء الفيروسية الراجعة. وتستكمل الدورة بانطلاق الجزئيات الفيروسية الراجعة الخامجة من الخلية.

بواسطة البروتياز الفيروسي (الشكل 107-3)، بينما يتم شطر ونزع سكر بروتين المحفظة بواسطة البروتياز وحالات الغلوكوز الخاصة بالمضيف. تتجمع الجزئيات الفيروسية وكل منها يحوي نسختين من الـ mRNA غير المزدوج ضمن اللب كمادة وراثية وجسمانية فيروسية. وعندئذ تتحرر من الخلية بواسطة البرعمة. يكون التضاعف الفيروسي الوافر حالاً للخلايا التائية المخموجة. ويمكن لأنواع أخرى من خلايا المضيف مثل البالعات والخلايا المتغصنة وخلايا لانغرهانس أن تصاب بالخمج بالـ HIV ولكن لا يبدو أن التضاعف الفيروسي حالاً لهذه الخلايا.

## نقص المناعة في الخمج بالـ HIV

بعد الخمج بالـ HIV بفترة قصيرة، يحدث تضاعف فيروسي سريع في الدم والنسيج اللمفاوي، وقد تزيد مستويات RNA الخاص بـ HIV البلاسمية (الحمل الفيروسي البلاسمي PVL) عن 1 مليون نسخة/مل خلال الأسبوع الثاني إلى الرابع من الخمج. وخلال الأسابيع التالية فإن PVL ينخفض بسرعة عادة. ومن المفترض أن الانخفاض في فيروسية الدم ينجم عن الاستجابة المناعية للمريض الفعالة جزئياً ولكن غير الكاملة. بعد 6-12 شهر يستقر PVL عموماً عند مستوى يدعى عادة (النقطة الحرجة) الفيروسية ويبقى عند هذا المستوى لسنوات عديدة (الشكل 107 4). يكون الـ PVL من 6-12 شهر بعد الخمج معيار تنبؤي قوي لنسبة تطور مرض HIV اللاحقة.

وخلال هجمة التضاعف الفيروسي بوقت قصير بعد الخمج، فإن معظم المرضى يطورون متلازمة فيروسية راجعة مادة (انظر التظاهرات السريرية المتتالية للخمج بـ HIV لاحقاً). بعد الشفاء العفوي من المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة، يمكن أن يشعر المريض بالتحسن الكامل لسنوات عديدة وعلى كل، يستمر التضاعف الفيروسي بمستويات عالية خلال هذه الفترة من الكمون السريري في أعضاء متعددة. في الأشخاص المخموجين اللاعرضيين، فإن أكثر من 100 بليون جسيم فيروس جديد يمكن أن تنتج يومياً، بينما يتم إزالة




**الشكل 107-4.** القصة الطبيعية لخمج HIV-1 في باغ غير معالج. لاحظ الفترة الطويلة للكمون السريري بين المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة وبين المرض المرتبط بالإيدز. ولاحظ أيضاً الثبات النسبي لمستويات RNR الخاصة بالـ HIV في البلاسما لسنوات عديدة بعد الشفاء من الهجمة الأولية لفيروسية الدم. تتبعها زيادة قبل بداية الأعراض المتعلقة بالإيدز.

عدد مساوي من الدوران. إن الإنتاج السريع والتحول للتائيات CD4 المساعدة الجوالة في الدم يحدث أيضاً خلال فترة الخمج بـ HIV. وعلى الرغم من التوازن الحركي المعقد بين HIV وخلايا CD4 الذي قد يستمر لسنوات عديدة، إلا إنه يحدث في النهاية انخفاض في الخلايا CD4 الجائلة بالدوران لدى الغالبية العظمى من الأشخاص. حالما يتقدم المرض، يشاهد انخفاض أكثر في تعداد خلايا CD4 الذي يسبق بازدياد PVL. (الحمل الفيروسي البلاسمي).

تساهم الاستجابة المناعية النوعية بالـ HIV في إنقاص معدل النسخ الفيروسي خلال الأسابيع الأولية بعد الخمج الحاد بـ HIV. وخلال سنوات من فترة الكمون السريرية، تكون الجسيمات الفيروسية موجودة بأعداد كبيرة في الاستطالات المتغصنة الجريبية من المراكز النتوجة للعقد اللمفاوية والطحال والتي تخضع لفرط تصنع شديد. وعندما يتطور مرض الـ HIV خلال سنوات عديدة فإن النسيج اللمفاوي يضمر وتشتد فيروسية الدم بالبلاسما. وفي المرحلة المتأخرة لمرض الـ HIV، يوجد مستويات عالية من فيروسية الدم (انظر الشكل 107-4).

يترافق الانخفاض في عدد خلايا CD4 مع اضطراب وظيفي عميق للتجمعات اللمفاوية المتبقية. يمكن للعطالة أن تتطور باكراً في خمج الـ HIV، وبالفعل فإنها تحدث في نهاية الأمر في كل مرضى الإيدز. ومع تطور العطالة يضطرب وبشكل مفاجئ تكاثر اللمفاويات التائية المساعدة كاستجابة لمنبهات مستضدية. تتناقص استجابات التائيات السامة للخلايا، كما تضطرب فعالية الخلايا القاتلة بطبيعتها ضد الخلايا المخموجة بالفيروس بشكل كبير، على الرغم من الأعداد الطبيعية أو الزائدة من هذه الخلايا. وكذلك فإن النقص في وظيفة وعدد التائيات المساعدة CD4 يشكل المحور في خلل الوظيفة المناعية، ومن المحتمل أن يشكل هذا الاضطراب الأساس في قصور وظيفة اللمفاويات B، عندما تقاس بالقدرة الضعيفة على تصنيع الأضداد كاستجابة لمستضدات جديدة. إن الخلل الكبير الناتج في الفروع المتعددة للجهاز المناعي يشكل الأساسي في الخطر الزائد لاكتساب الأخماج الانتهازية التي تكون مميزة للإيدز.

## عدم كفاية آليات الدفاع عند المضيف

يستمر HIV بالتضاعف بالرغم من الاستجابات الضدية السريعة للمكونات العديدة من الفيروس والاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا القابلة للظهور للعديد من البروتينات المشتقة من الـ HIV. هناك العديد من التفسيرات الممكنة لعدم قدرة الاستجابة المناعية للثوي على السيطرة على الخمج بالـ HIV. تسمح دورة الانتساخ الفيروسية لطليعة الفيروس المندمجة أن تتواجد في المادة الوراثية للثوي في حالة كامنة بشكل انتساخي والتي فيها لا يمكن التعرف عليه بأي من آليات المناعة الخلطية أو الخلوية (انظر الشكل 107-3). إن مكان ربط CD4 الغلاف لـ HIV والذي هو هدف محفوظ قوي للأضداد المعدلة هو نسبياً لا يمكن الوصول إليه من قبل الضد. تتنوع مناطق الغلاف الأخرى بين العزولات المختلفة، إن أخطاء النسخ الفيروسي العكسي الراجع تكمن وراء هذه الدرجة العالية من التنوع الوراثي. ينجم عن الضغط الانتقائي (مثل، تطور الأضداد ضد منطقة غير محمية من الغلاف) ظهور طفرات فيروسية مقاومة للفعالية المعجلة لأنواع الأضداد النوعية. أيضاً، بينما تكون استجابات الخلايا التائية $CD8^+$ هي المفتاح في ضبط التضاعف الفيروسي الراجع في

إثبات الخمج، يوجد دليل أن كل من خلل وظيفة الخلايا التائية CD8⁻ ونشوء الطفرات المنقذة في النتائج الموجهة بهذه الخلايا.

## التشخيص والفحوصات لخمج الـ HIV

لأن انتقال HIV يمكن الوقاية منه، وبالتالي تكون المعالجة المضادة للفيروس فعالة بشكل متزايد والوقاية عن الأخماج الانتهازية الكبرى يمكن أن يتحقق، ومن الهام أن يخضع الشخص المعرض للإصابة بالـ HIV لاختبارات مصلية. يجب أن لاتنحصر الاختبارات في الأشخاص ذوي الخطورة العالية (مثل: متعاطي المخدرات المحقونة) بل يجب أن تطلب بقوة لجميع الأشخاص الذين لديهم حالياً أو سابقاً شركاء جنسيين لا يعرف وضعهم بالنسبة لـ HIV. وإنه لمن الأساسي أن تتم مناقشة قبل الاختبارات للتأكد من أن الأشخاص يقدرون أهمية وعواقب نتيجة الاختبار. ويجب أن يتلقى كل الأشخاص استشارة فيما يخص الممارسات الجنسية الأكثر امناً. ويجب أن ينصح متعاطي المخدرات الوريدية بشدة بعدم المشاركة بالإبر. يجب أن تعطى نتائج الاختبار الإيجابية بلقاء مباشر (وجه لوجه) والذي خلاله يتم التأكيد للمريض أنه بالمعالجة المتوفرة حالياً يمكن له أولها أن يعيش بدون أعراض مع خمج الـ HIV لعقود. وبنفس الوقت يجب أن تجري إجراءات مناسبة لمتابعة العناية الطبية.

ويجب أن يتم تشجيع جميع المرضى أن يعلموا شركاءهم الجنسيين والأشخاص الذين يشاركوهم الإبر. وهذا صعب غالباً، وقد تكون السلطات الصحية المحلية مساعداً كبيراً في الإبلاغ الموثوق للأشخاص ذوي الخطورة. يجب أن تجرى لكل النساء الحوامل اختبار الـ HIV، لأن المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة سوف تنقص من انتقال HIV من الأم للطفل.

يتم تشخيص الخمج بـ HIV في المصل أو اللعاب بواسطة المقايسة المناعية الخمائرية (إليزا) وتؤكد باختبار اللطاخة الغربية (Western blot). هذه التقنيات حساسة جداً في كشف ضد الـ HIV، ولكن الأشخاص المخموجين حديثاً يمكن أن يكونوا سلبيي الأضداد. خلال فترة النافذة "، وهي نموذجيا إلى 2 أسبوع، يمكن كشف HIV RNA في الأشخاص المخموجين والمستضد P24 اللبي في البلاسما لديهم. وبالنسبة للأشخاص المعرضين حديثاً سلبيي اختبار الإليزا الأولي، يستطب إعادة اختبار الإليزا لديهم بعد 6 أسابيع و 3 أشهر. تحدث اختبارات الإليزا الإيجابية الكاذبة بسبب أن اختبار الإليزا يعاير بحساسية عالية، وبذلك فجمع اختبارات الاليزا الإيجابية يجب تأكيدها بتفاعل اللطاخة الغربية ببروتينين لـ HIV مختلفين على الأقل. في الأشخاص ذوي الخطورة العالية للتعرض لـ HIV فإن نمط تفاعل اللطاخة الغربية غير المحدد يُظهر غالباً انقلاباً مصلياً باكراً، في مثل هذه الحالات، يكون RNA لـ HIV البلاسمي (> 10.000 Copies/مل) أو المستضد P24 مؤشراً على الخمج بالـ HIV الحاد.

هناك طرق اختبار أكثر توفراً وسريعة تلعب دوراً متزايد الأهمية في تشخيص وتأكيد الخمج بالـ HIV. حيث يوفر اختبار البول والرشاحة المخاطية الفموية طرقاً غير جارحة للاختبار، وتقدم الاختبارات الشخصية السريعة نتائج مؤقتة خلال 30 دقيقة.

## التظاهرات السريرية التالية للخمج بالـ HIV1

### خمج الـ HIV الحاد ومتلازمة الفيروس الراجع الحادة

يعاني أكثر من 50٪ من الأشخاص المخموجين بالـ HIV من متلازمة شبيهة بداء وحيدات النوى (المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة) وذلك خلال الأسبوع 2-6 أسابيع بعد الخمج الأولي (الشكل 107-4). يمكن أن تتضمن الأعراض الحادة حمى، ألم في الحلق، ضخامة عقد لمفاوية، طفح، آلام مفصلية، وصداع وهي تستمر غالباً من عدة أيام إلى ثلاثة أسابيع (الجدول 107-3). الطفح اللطاخي البقعي شائع وهو قصير المدة عادة ويصيب الجذع أو الوجه. يكون التهاب السحايا العقيم الحاد المحدد لنفسه والموثق بكثرة خلايا السائل الدماغي الشوكي CSF وعزل HIV من CSF هو أشيع التظاهرات العصبية السريرية ويحدث حتى في 10٪ من المرضى.

تكون المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة شديدة بشكل كاف بحيث أن نسب كبيرة من المرضى يطلبون الاستشارة الطبية. وفي غياب مشعر عالٍ للشك فإن هذه المتلازمات يشار إليها خطأ على أنها متلازمة فيروسية حادة ". وهذا بشكل خاص غير ملائم لأن نسبة عالية جداً من مستويات RNA لـ HIV في البلاسما خلال أو بعد مدة قصيرة من الخمج تشير إلى ميل عالٍ لنقل الـ HIV إلى الشركاء الجنسيين أو المشاركين بالإبر أو من الأم للطفل.

تكون أضداد HIV غير قابلة للكشف عادة خلال المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة، ولكن يمكن كشف الخمج بالـ HIV بمقايسة RNA لـ HIV أو مقايسة المستضد P24 في البلاسما. وخلال 4 إلى 12 أسبوع بعد الخمج بـ HIV تتطور أضداد نوعية موجهة ضد منتجات HIV الوراثية الرئيسية الثلاثة: Gag، Pol، وَ Emv.

### الطور اللاعرضي

ينجم خمج HIV عادة عن تطور بطيء غير خطي لنقص مناعة شديد. يطور حوالي 50٪ من المرضى غير المعالجين مرض الإيدز خلال عشر سنوات بعد الخمج بالـ HIV (انظر الشكل 107-4)، وإن 30٪ إضافيون يكون لديهم أعراض أخف لها علاقة بنقص المناعة، وأقل من 20٪ هم اللاعرضيون بشكل تام بعد 10 سنوات من الخمج.

الجدول 107-3. المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة: الأعراض والعلامة الشائعة

| العرض / العلامة | التواتر ٪ |
|---|---|
| الحمى | 96 |
| ضخامة العقد اللمفاوية | 75 |
| ألم الحلق | 70 |
| ألم المفاصل أو ألم العضلات | 60 |
| الطفح | 50 |
| الصداع | 35 |

يختلف تطور المرض بشكل كبير بين الأشخاص. حيث يتطور اليافعون المخموجين بـ HIV إلى مرحلة الإيدز بمعدل أبطأ من الأشخاص الأكبر عمراً. مع أقل من 30٪ من هؤلاء اليافعون يطورون إلى الإيدز خلال 10سنوات بعد الخمج. لا يتأثر معدل تطور نقص المناعة بطريق انتقال HIV.

إن غالبية الأشخاص المخموجين بالـ HIV لا يتم تشخيصهم خلال المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة ولايكونون واعيين لإصاباتهم بالخمج ويكونون لاعرضيين مع تعداد الـ CD4 أكثر من 200 خلية/ملم[3]. يظهر المرضى نقصاً في الاستجابة المناعية تجاه المستضدات البروتينية وعديدات السكريد. وهذا يظهر من الناحية السريرية بزيادة نسبة حدوث ذوات الرئة الجرثومية الناجمة عن عوامل ممرضة رئوية شائعة مثل ***العقديات الرئوية والمستدميات النزلية***. يعكس عوز المناعة المتواسطة بالخلايا الوظيفية زيادة معدل وقوع التدرن الرئوي الفعال في الأشخاص مع نضوب خلايا CD4 معتدل فقط (تعداد خلايا CD4 بين 200 إلى 350 خلية /ملم[3]).

يتم التعرف سريرياً على ضخامة العقد اللمفاوية في 35 إلى 40٪ من الأشخاص المخموجين بالـ HIV، اللاعرضيين، وبشكل ملحوظ لا يترافق هذا مع أي من معدل تطور بعض المناعة أو مع التطور التالي للمفوما. خلال خمج HIV الباكر يكون نقص الصفيحات الناجم عن تخرب الصفيحات المناعي الذاتي أمراً شائعاً.

ويمكن أن تكون الآفات الجلدية المخاطية هي التظاهرة الأولى لخلل المناعة، وخصوصاً أخماج فيروس الحلأ البسيط التناسلي الناكسة (HSV)، داء المبيضات المهبلي أو الفموي، وخمج الحلأ النكاي المتعدد (Shingles)، والطلاوة البيضاء المشعرة الفموية.

## الطور العرضي: الأخماج الانتهازية

مع نقص المناعة الأكثر تقدماً الذي يشار إليه بتعداد CD4 أقل من 200 خلية/ملم[3]، يصبح المرضى على خطورة عالية للإصابة بأخماج انتهازية (الجدول 107-4). في أواخر الثمانينات، وفي غياب الوقاية النوعية وقبل وجود الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة، فإن 60٪ من الرجال في أمريكا الشمالية المخموجين بـ HIV يطورون PCP.

## نقص المناعة الشديد

يشير نقص تعداد CD4 الأقل من 50 خلية/مم[3] إلى وجود كبت مناعي عميق وبغياب المعالجة المضادة للفيروسات فعالة يمكن أن يترافق بوفيات عالية خلال الأشهر 12-24 التالية. يحدث التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا CMV، والخمج *بمعقد المتفطرات الطيرية* المنتشر (MAI) بشكل شائع. وهم يستجيبون للمعالجة النوعية بشكل كاف فقط عندما تترافق مع سيطرة فعالة على انتساخ الفيروس.

الجدول 107–4. علاقة عدد الخلايا اللمفاوية CD4 ببداية بعض الأخماج والتنشؤات المرافقة لـ HIV في أمريكا الشمالية

| عدد CD4 (خلية /ملم[3]) | الخمج الانتهازي أو التنشؤ | التواتر (٪)[†] |
|---|---|---|
| > 500 | الحلأ النطاقي، متعدد المناطق الجلدية | 10-5 |
| 500-200 | الخمج بالمتفطرات السلية الرئوية وخارج الرئوي | 20-2 |
| | الطلوان الفموي المشعر | 70-40 |
| | التهاب البلعوم بالمبيضات (السلاق الفموي) | 70-40 |
| | ساركوما كابوزي، مخاطي جلدي | (M) 30-15 |
| | ذات رئة جرثومية، ناكسة | 20-15 |
| | تنشؤات عنقية | (F) 2-1 |
| 200-100 | ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الكاريني | 60-20 |
| | الخمج بداء النوسجات ذات المحفظة، المنتشر | 20-0 |
| | ساركو ماكابوزي، حشوي | (M) 8-3 |
| | اعتلال المادة البيضاء في الدماغ متعدد البؤر متطور | 3-2 |
| | ورم لمفاوي، لاهودجكن | 5-2 |
| < 100 | التهاب المري بالمبيضات | 20-15 |
| | التهاب الشبكية بـ CMV | 35-20 |
| | معقد المتفطرة الطيرية، المنتشر | 35-20 |
| | التهاب الدماغ بالمقوسات القندية | 25-5 |
| | التهاب الأمعاء بالبوغيات المستخفية الصغيرة | 8-2 |
| | التهاب السحايا بالمستخفيات المحدثة، | 8-4 |
| | فيروس الحلأ البسيط، مزمن، تقرحي | 8-4 |
| | التهاب الكولون أو المري بالـ CMV | 8-4 |
| | ورم لمفاوي، الجملة العصبية المركزية | 6-3 |

[*] الجدول يحدد عدد الـ CD4 التي يبدأ عنده الخمج أو التنشؤ النوعي بالظهور، كل خمج يمكن أن يعاود أو يتطور أثناء السير المثالي للمرض بالـ HIV.

[†] حتى في الولايات المتحدة، تظهر اختلافات كبيرة حسب المنطقة في حدوث الأخماج الانتهازية النوعية. فمثلاً داء النوسجات المنتشر شائع في منطقة مصب نهر الميسيسيبي ولكنه نادر عند الأشخاص الذين عاشوا **على الشاطئ الشرقي أو الغربي** حصراً. F: محصور بالنساء، M: عادة **عند** الرجال.

## التظاهرات الجنسية النوعية

تتعلق بعض التظاهرات الجنسية النوعية بتدبير الخمج بال HIV عند النساء. وإن إدراك هذه التظاهرات هام بصورة خاصة لأنها تستجيب للمعالجة النوعية، لكل تظاهرة يمكن أن تصلح كإشارة لاختبارات ال HIV في أشخاص لايملكون تظاهرات سريرية سابقة لعوز المناعة.

1- التظاهرة السريرية الأبكر للخمج بال HIV عند النساء يمكن أن يكون نكساً متكرراً لالتهاب المهبل *بالمبيضات* بغياب العوامل المؤهبة. ولأن تكرار الإصابة لالتهاب المهبل *بالمبيضات* يمكن أن يتطور فقط في حالة عوز المناعة المعتدل (عندما يكون CD4 >200خلية/مم$^3$) فيمكن أن تفيد كمنبه لمناقشة اختبارات ال HIV ويقود لتشخيص مبكر عند النساء اللاعرضيات بطريقة أخرى.

2- تقرحات تناسلية، حول الشرج، أو حول العجان مؤلمة كبيرة ناكسة ناجمة عن فيروس الحلأ البسيط النوع الثاني (HSV-2)، تكون أكثر تكراراً بشكل واضح عند النساء منه عند الرجال. يكون الحدوث عند نقص المناعة الأكثر تقدماً، تستوجب مثل هذه الآفات دائماً إجراءاً سريعاً لاختبارات ال HIV بالإضافة إلى المعالجة النوعية المضادة للفيروسات (انظر الفصل 106).

3- الاختلاط المهدد للحياة النادر ولكنه محتمل للخمج بال HIV عند النساء قد يكون تطور هؤولاً أوتنشؤ في عنق الرحم، والذي يبدو أنه ينجم عن فشل دفاع الثوي ضد فيروس الحليموم البشري (HIV). تبدي النساء المخموجات بال HIV زيادة انتشار الآفات الشائكة داخل البشرة من الدرجة المتقدمة في الطاخة بابا نيكولاو (PaP). لذلك ينبغي أخذ لطاختين PaP للنساء المخموجات بال HIV بفاصل 6 أشهر بينهما، وإذا كانتا لطاختا ال PaP الأوليتان سليميتين، فينبغي إعادة اللطاخة مرة كل عام. بالمقابل يجب تشجيع كل النساء المصابات بآفات شائكة داخل البشرة بدرجة متقدمة للخضوع لاختبارات الخمج بال HIV.

## تدبير خمج ال HIV

بسبب كون المرضى لاعرضيين وخلال معظم أدوار الخمج بال HIV (انظر الشكل 106-4). وحتى الأشخاص المثبطين مناعياً بشدة يعيشون بشكل منتج بين نوبات الأخماج الانتهازية، فإن التدبير المتقل للأشخاص المخموجين بال HIV يستحق اهتماماً كبيراً.

### التقييم البدني المتنقل

حالما يتم كشف الخمج بال HIV، فإنه ينبغي على الطبيب أن يناقش، بطريقة غير سريعة، السير السريري والعلاج لخمج ال HIV واستخدام الدراسات المناعية والفيروسية (مثلاً تعداد CD4، مقايسة PVL) لتوجيه المعالجة. على الطبيب أن يؤكد أن أغلب المرضى، حتى بدون علاج مضاد للفيروسات يعيشون 10-12 سنة بعد اكتسابهم خمج ال HIV ويكونون لا عرضيين لمعظم هذه الفترة.

على الطبيب بعد ذلك أن يؤكد حقيقة أنه بالعلاج المتوفر بشكل مستمر والفعال للفيروس الراجع، يمكن منع تطور مرض HIV لفترة طويلة من الزمن. يجب مناقشة الوقاية من حدوث انتقالات أخرى عبر الجنس غير الآمن والإبر المشتركة ليس فقط في الجلسة الأولى ولكن أيضاً بشكل دوري ومتكرر فيما بعد. من الهام التأكيد أن هذه الفعاليات عالية الخطورة تضع كل من الاتصال والمريض على خطورة، لأنه يمكن للأشخاص المخموجين ب HIV اكتساب الخمج بذراري جديدة من الفيروس من هذه التعرضات.

يجب أن يشمل التقييم البدئي استعراضاً موجهاً ب HIV للأجهزة بالإضافة للفحص الفيزيائي الكامل (الجدول 107-5). ينبغي أن يفحص الجلد بشكل خاص بحثاً عن الطفح المرافق لل HIV وساركوما كابوزي. يمكن أن يظهر فحص جوف الفم سلاق، التهاب لثة، طلوان مشعر، قرحات سطحية ناجمة عن ال HSV، وقرحات قلاعية، أو آفات مميزة لسار كوما كابوزي. يمكن أن يظهر قعر العين آفات نزفية مميزة لالتهاب الشبكية بال CMV. يجب الانتباه بدقة إلى وجود تضخم العقد اللمفاوية، ضخامة الكبد، تضخم الطحال، وأية آفات تناسلية. الفحص العصبي بحثاً عن الاعتلال العصبي المحيطي. ومن أجل المعرفة الشاملة الناقصة تستحق انتباهاً أكثر. يجب إجراء فحص حوضي ولطاخة PaP بشكل روتيني للنساء.

يجب إجراء اختبار البروتين المشتق المنقى (PPD) بشكل مبكر في سير خمج ال HIV. تعتبر القساوة ل 5 ملم أو أكثر إيجابية. يجب تقييم أي مريض مع اختبار PPD إيجابي بحثاً عن وجود سل فعال، إذا لم يكن هناك مرض فعال فيجب أن يعطى المرض علاجاً وقائياً بالإيزوينازيد لمدة عام أو مشاركة دوائية لفترة أقصر (انظر الفصل 69). إذا تم تحديد سل فعال فيجب البدء بعلاج دوائي متعدد.

الاختبارات المصلية للخمج *بالمقوسات القندية* هامة في الحالات التي تتطور فيها آفات داخل دماغية تالية (انظر المناقشة لاحقاً). يجب إجراء الاختبارات المصلية للإفرنجي عند أول زيارة وتتبع بعلاج فوري إذا كانت إيجابية (انظر الفصل 106). تكون الاستجابة الضدية لعديد السكاريد التابع للمكورات الرئوية أفضل بين المرضى ذوي التعداد الأكبر من CD4. الوقت المثالي للتمنيع غير محدد. ولكن إذا استطبت المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة، سوف يؤجل عندها بعض المؤلفين التمنيع لمدة 3 إلى 4 أشهر على الأقل حتى تتم السيطرة بشكل

**الجدول 107-5. تدبير مرض ال HIV الباكر**

| |
|---|
| **المراقبة:** |
| اختبار تأكيدي إيجابي لل HIV |
| قصة أساسية كاملة وفحص فيزيائي؛ مقابلة مباشرة وفحص بفاصل كل 3-4 أشهر |
| **التقييم المخبري:** |
| مستوى ال RNA لل HIV في البلاسما وتعداد خلايا ال CD4 أساسي مع إعادته كل 3-4 أشهر |
| اختبار البروتين المشتق المنقى الأساسي (PPD) |
| اختبار أساسي لأضداد المقوسات، الاختبارات المصلية للإفرنجي، أضداد التهاب الكبد B و C |
| اختبارات وظائف الكبد وصورة الصدر الشعاعية |
| **المحافظة على العناية الصحية:** |
| تقييم لاحتياجات الاستشارة المستقبلة لإحالة المشاكل النفسية أو الاجتماعية الهامة |
| لقاح المكورات الرئوية، لقاح التهاب الكبد B (في حال سلبية المصل ب HBV) |
| لقاح الأنفلونزا سنوياً |

الجدول 107-6. دلائل على البدء بمعالجة مضادة للفيروسات الراجعة في المرضى المزمنين المخموجين بال HIV *

| التصنيف السريري | عدد خلايا CD4 و RNA ال HIV | التوصيات |
|---|---|---|
| عرضي (إيدز، سلاق) | أي قيمة | معالجة |
| لا عرضي | عدد خلايا CD4 < 200 خلية/ملم$^3$ | معالجة |
| لا عرضي | عدد خلايا CD4 > 200 خلية/ملم$^3$ | يجب أن يكون قرار المعالجة شخصياً، مع مصالح مبنية على تعداد خلايا CD4 ومعدل الانخفاض، مستوى RNA ال HIV البلاسمي، وتعهد المريض بالمعالجة طويلة الأمد. |

يجب أن تستعمل هذه المؤشرات العامة فقط مرافقة للنص. ليس هناك عتبة مخبرية دقيقة عليها البدء بالمعالجة. ينبغي أن يتم هذا القرار باجتماع المريض والطبيب.

أفضل على تضاعف ال HIV ويزداد تعداد خلايا CD4. يجب الحصول على تعداد خلايا CD4 وَ PVL عند أول زيارة مع إعادتها بفواصل 3 إلى 4 أشهر.

يجب أن يفهم المريض أن تعداد ال CD4 وَ PVL هما مؤشران أوليان لدرجة عوز المناعة ومعدل النسخ الفيروسي، بالترتيب. وإن التغيرات البسيطة في هذه المعايير يمكن أن لا تشير إلى تغيرات في الحالة السريرية. ومن المفيد للطبيب استخدام رسوماً تصويرية توضح التداخل بين ال PVL وتعداد ال CD4 كعوامل مثبتة على سير المرض في غيب المعالجة. بالإضافة إلى دليل لبدء العلاج المضاد للفيروسات الراجعة (انظر الجدول 107-6).

## مبادئ المعالجة

## المضادة للفيروسات الراجعة

معالجة الخمج بال HIV استثنائي بين جميع الأمراض الخمجية بسبب أنه لا يتم البدء بالمعالجة النوعية حالما يوضع التشخيص. تتضمن المبادئ الأساسية لهذه المقاربة التالي:

1. المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة ليست شافية ولكنها مثبطة، لأنه التخلص من الخمج بال HIV، ويمكن أن تكون المعالجة بالأدوية المتاحة الشائعة طوال الحياة.
2. يمكن أن تترافق جميع الأنظمة العلاجية الفعالة بدرجة من السمية، يمكن أن يكون بعضها مهدداً للحياة.
3. يوجد خطورة تطور مقاومة للمعالجة والتي تزداد مع درجة عدم الالتزام بالمعالجة.
4. على الرغم من حصول تحطم الجهاز المناعي للمضيف خلال سير الخمج بال HIV، فإن انعدام الاستجابة المناعية التي تمنع حصول معظم OIS الخطرة تحصل فقط مع تقدم مرض الإيدز.

لذلك يجب البدء بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة عندما تفوق فائدة وقف التضاعف الفيروسي المخاطر والسمية الخلوية للمعالجة المطولة بالأدوية المتاحة.

## متى نبدأ العلاج

إن البدء بالمعالجة مبني وبشكل حاسم على قرار مشترك من المريض المبلَّغ والطبيب. قلما يكون البدء بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة عند المرضى اللاعرضين قضية كثيرة الإلحاح، ويجب على الطبيب أن يقضي وقتاً أياً كان ضرورياً (مثال: يزور ثلاثة مرضى خلال فترة 12 أسبوع) من أجل المرض ليفهم كلا الفوائد الكامنة ومخاطر النظام الخاص الذي هو قيد التطبيق. الصور في الشكل 107-5 يمكن أن تكون فعالة جداً في مساعدة المريض على فهم أهمية تعداد خلايا CD4 في تقديم المعلومات الضرورية لتقرير موعد البدء بالعلاج. يجب أن تكون المعالجة شخصية قدر الإمكان (مثل المريض المصاب بالتحصي الكلوي nephrolithiasis الناكس يجب تجنب استخدام مثبط البروتياز [PI] لديهم التي تزيد البللورات في البول). لأنه يمكن أن يتوقع المريض معالجة مضادة للفيروسات الراجعة طوال الحياة، وبسبب الالتزام غير الكافي بأي خطة مضادة، للفيروسات الراجعة، الذي سيؤدي مع الوقت، إلى مقاومة للأدوية المضادة للفيروسات الراجعة، فمن الضروري بالنسبة للمريض أن يكون على معرفة كاملة عن النظام قدر الإمكان قبل المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة البدئية.

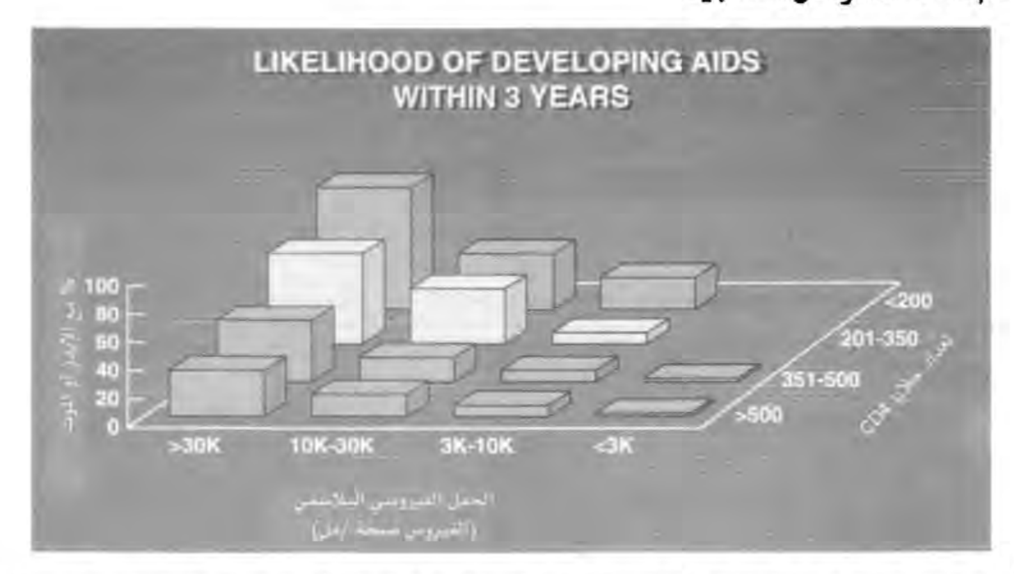
### المرضى العرضيين

كل المرضى المصابين بال AIDs العرضي (مع أخماج انتهازية فعالة أو سابقة) يجب أن يتلقوا معالجة مضادة للفيروسات الراجعة، وبدون معالجة مضادة للفيروسات الراجعة فعالة، فإن مرضى ال AIDs العرضين لديهم خطورة عالية للموت خلال 3 إلى 18 شهر.

ينصح بعض الخبراء بعلاج المرضى الذين سجل لديهم وجود المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة. هنالك أدلة توحي بأن البدء بمعالجة مضادة للفيروسات الراجعة فعالة في هذه المرحلة الباكرة يمكن أن تؤدي إلى استعادة كاملة للوظيفة المناعية وتضعف التقدم السريع لمرض الإيدز. لا تستطيع المعطيات حتى الوقت الحاضر أن تدعم النصيحة المحددة بخصوص هذه النقطة.

### المرضى اللاعرضيين

يجب البدء بالمعالجة قبل أن يصبح المريض عرضياً. تعداد CD4 هو الحكم حتى نبدأ بالمعالجة المضادة للفيروسات.




**الشكل 107–15.** حتمال تطور الداء المرتبط بالإيدز العرضي أو الموت خلال 3 سنوات بغياب المعالجة. تعتبر القيم في المنطقة الحمراء محرض قوي للبدء بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة. تشير القيم في المنطقة الصفراء من 6 إلى 24٪ إلى احتمال التقدم في غضون 3 سنوات وتقترح البدء بالمناقشة بين الطبيب المريض بخصوص المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة (راجع النص). تشير القيم في المنطقة الخضراء إلى احتمال قليل (< 5٪) للتقدم في غضون 3 سنوات.

على الرغم من عدم القدرة على تحديد الوقت المثالي بدقة للبدء بالمعالجة عند المرضى اللاعرضيين، فإن جميع المعطيات المتاحة تشير إلى أن جميع المرضى يجب أن يتلقوا معالجة مضادة للفيروسات الراجعة قبل أن يصبح تعداد خلايا CD4 أقل من 200 خلية/ملم[3] (انظر الجدول 107-6). من أجل المرضى الذين يكون تعداد خلايا CD4 أكثر من 350 خلية/ملم[3]، فإن مساوئ المعالجة المضادة للفيروسات البدئية (الانسمام طويل وقصير الأمد وتطور المقاومة الصدية للفيروسات الراجعة) تفوق بشكل عام المحاسن (الوقاية من الأذية المناعية المتطورة). من أجل المرضى الذين لديهم تعداد خلايا CD4 بين 200 وَ 350 خلية/مل، فإن الخطورة الكلية لتطور HIV سريري خلال فترة 3 سنوات هي أقل من 20٪ (انظر الشكل 107 5). يجب أن يكون القرار حتى نبدأ بالعلاج بالنسبة لمستويات CD4 تتراوح بين 200 وَ 350 خلية/مل شخصياً. سوف يقترح الانخفاض الأكثر سرعة في تعداد خلايا CD4 (<100 خلية/مم$^3$/سنة) بدأ أبكر للمعالجة، المتوافقة مع مستويات PVL أعلى (< 50.000 إلى 100.00 نسخة/مل) (الجدول 107-6).

**الجدول 107–7.** الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة المقدمة من قبل Use بأنظمة معالجة مضادة للفيروسات الراجعة بفعالية عالية لمعالجة الخمج بال HIV

| مثبطات النسخ العكسي (RTIs) النكليو تيدية/ النكليو زيدية | مثبطات النسخ العكسي (non-RTIs) غير النكليو زيدية | مثبطات البروتياز (PIs) |
|---|---|---|
| Abacavir | Efavirnz | Atazanavir |
| Didanosine | Nevirapin | Amprenavir |
| Emtricitabine | Delavirdine | Indinavir |
| Lamivudine | Viralentry | Lopinavir |
| Stavudine | In hibiur | Nelfinavir |
| Zidovudine | Enfuvirtide | Ritonavir |
| Zalcitidine | | Saquinavir |
| Tenofovir* | | |

*RTI نكليو تيدية، بقية العوامل في العمود هي RTIs نكليو زيدية

## الأنظمة الدوائية المضادة للفيروسات الراجعة

لقد حدد توضيح آليات التضاعف الفيروسي HIV مواقع كامنة عديدة يمكن فيها منع التضاعف الفيروسي أو حصره (انظر الشكل 107-3). إن الأدوية المصادق عليها من قبل الإدراة الأمريكية للطعام والدواء، المقدمة لعلاج الخمج بال HIV تتضمن سبع نظائر نكليو زيدية (NRTIs) ومشابه واحد للنكليوتيد التي تثبط انظيم النسخ العكسي لـ HIV، وثلاثة مثبطات لأنزيم النسخ العكسي غير النكليو زيدية (NNRTIs)، وسبعة أدوية تثبط بروتياز PIS لـ HIV ومثبط واحد للمدخل الفيروسي (الجدول 107-7).

إن الهدف من المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة هو التأكد من حصول المريض على أعلى نوعية ممكنة من الحياة لأطول فترة ممكنة.

وبشكل عام، يتطلب هذا معالجة تكبح بشكل وحيد الـ PVL تحت المستويات القابلة للكشف بالمقايسات المتوفرة الأكثر حساسية (<50 نسخة/مل RNA لـ HIV). ويتطلب تحقيق هذا الهدف أخذ المريض المشاركة الدوائية المضادة للفيروسات الراجعة بحد أدنى ثلاث أدوية مضادة للفيروسات. المؤشرات الحالية المجتمع عليها توصي بأدوية مضادة للفيروسات الراجعة مجموعة في الجدول 107-7.

تتضمن الأنظمة المتداولة التي تقدم بشكل قابل للتبيئ تثبيط عميق ومتين للتضاعف الفيروسي NNRTI القوي بالإضافة إلى اثنين من NRTIs، واحد أو اثنين من PIs القوي بالإضافة إلى اثنين من NRTIs، أو ثلاثة من NRTIs. كل من هذه الأنظمة يستطيع أن يحدث تثبيط متين لـ PVL، مترافق مع استعادة تدريجية للكفاءة المناعية. لكل نظام فوائد خاصة و درجة انسمام كامنة يجب على المريض إدراكها. كمثال، النظام المعتمد على efavirenz له فوائد كبساطة

لإعطاء (مرة يومياً ولكن مساوئ تطور مقاومة سريعة لجميع الـ NNRTIs في حال كان الالتزام قليل. يبدي نظام NRTI - الثلاثي احتمالاً قليلاً من النظام الحاوي PI في إحداثه سمية طويلة الأمد (شذوذات شحمية، إعادة توزيع الشحم، والمقاومة للأنسولين)، ولكنه يمكن أن يكون أقل فعالية في المرضى ذوي الحمولات الفيروسية البدئية العالية جداً.

بسبب أن الفعالية طويلة الأمد لأي خطة علاجية تحدد بشكل كبير بقدرة المريض على الالتزام التام به، فإن فرصة الخطة علاجية يجب وضعها دائماً بإشراك الطبيب والمريض المبلغ. الإعطاء السهل وانعدام التأثيرات الجانبية حاسمة في الالتزام، لذلك يجب ملائمة أي خطة علاجية مع شخصية المرضى قدر الإمكان. أكثر من ذلك، فالعوامل التي تعطى مرة واحدة باليوم تصبح متاحة، وبالتالي تصبح الخطط العلاجية وحيدة الجرعة يومياً هي المختارة، وخصوصاً المرضى الذين لديهم مواعيد عمل صارمة، أو للمرضى الذين يتلقون معالجة مراقبة بشكل مباشر. هناك خطط علاجية متاحة كثيرة يمكن أخذها بفواصل مرتين يومياً.

## متى نغير العلاج

عندما يبدأ بخطة علاج فعالة في مريض لاعرضي لم يسبق له أن عولج علاجاً مضاداً للفيروسات الراجعة ينبغي أن ينقص الـ PVL بشكل حاد، يكون عادة 10 أضعاف خلال 4 أسابيع، وإلى مستويات غير قابلة للكشف (< 50 نسخة/مل) خلال 16 أسبوع. إذا لم يتحقق مثل هذا النقص فعلى الطبيب بالاشتراك مع المريض أن يحدد إذا كان الالتزام بالمعالجة كافياً. إذا كان الالتزام كاملاً تقريباً (> 90%) فإن على الطبيب والمريض التفكير بالانتقال إلى خطط علاجية أخرى. إذا حققت خطة معينة نقصاً في الـ PVL تحت الحدود القابلة للكشف وإذا تحقق الالتزام المستمر بالعلاج فإنه يمكن للمريض أن يتوقع تثبيطاً فيروسياً فعالاً لفترة 2 إلى 3 سنوات على الأقل. يجب مراقبة الـ PVL بفاصل 3 إلى 4 أشهر طوال فترة المقرر العلاجي. إذا أصبح الحمل الفيروسي قابلاً للكشف في تحديدين متتاليين، فإنه يستطب تغيير الخطة العلاجية.

لا تتوفر حالياً معلومات تحدد بدقة العقبة التي يجب عندها تغيير العلاج. ينصح بعض الخبراء بالتغيير حالما يزيد الحمل الفيروسي فوق الحدود القابلة للكشف في تحديدين. خبراء آخرون لا يغيرون حتى يتجاوز الحمل الفيروسي مرة أخرى رقماً اعتباطياً بين 3000 إلى 5000 نسخة/مل. عند هذه النقطة، يجب إجراء اختبار المقاومة، لاختبار نظام علاجي ثاني أكثر فعالية. يمكن أن تتطلب الخطة العلاجية الثانية الأكثر متانة تغيراً في جميع الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة الثلاثة (مثلاً، يمكن تغيير efavirenz/zidovudine إلى nelfinavir (Stavudine/tenofovir.

بعد فشل الخطة العلاجية المشتركة الثانية يكون التغيير أصعب لأن الخيارات المتبقية تكون أقل. اختبار المقاومة المضادة للفيروسات له دور كبير في اختيار الخطة العلاجية الثالثة بسبب أن معظم العزولات الفيروسية سوف تسجل عدد من طفرات المقاومة في ذلك الوقت، جاعلة اختبار الخطة الثالثة صعباً جداً إلى حد بعيد.

يستمر العديد من المرضى المعالجين بشكل جيد سريرياً، مع ثبات عدد خلايا الـ CD4، لشهور إلى سنوات بعد "بقاء" الفيروس مشيرة إلى ازدياد PVL. في مثل هؤلاء المرضى، فإن إيقاف المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة سيؤدي بشكل عام إلى تدهور الحالة السريرية. إن الأساس في استمرار التحسن السريري على الرغم من ازدياد PVL أثناء المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة طويلة الأمد غير مؤكد ولكنه يمكن أن يعكس نقص " إمراضية " الفيروسات بالطفرات المقاومة للدواء المضادة للفيروسات الراجعة. لذلك يستمر العديد من المرضى في تلقي الفائدة السريرية والمناعية من الأدوية المضادة للفيروسات (هذا يحافظ على ضغط الاختبار على الفيروسات المقاومة للدواء الذي يشير إلى تلاؤم أقل في نماذج المطاوعة المتكررة). مدة الفائدة السريرية المستمرة في مثل هؤلاء المرضى غير معروفة، ولكنه من الواضح أن هؤلاء المرضى لا يحافظون على عدد خلايا CD4 بالمقارنة مع المرضى الذين لديهم تثبيط كامل للتضاعف الفيروسي.

## الوقاية من الأخماج الانتهازية:

خلال الـ 20 سنة الأولى من وباء الـ HIV كانت المدخلات الدوائية الفعالة عند الأشخاص المصابين بخمج الـ HIV هي تدابير وقائية ضد الأخماج الانتهازية OIS. وكان النجاح الأكبر الوقاية من PCP للأشخاص الذين يكون تعداد CD4 عندهم أقل من 200 خلية/ملم³، الاستخدام الروتيني للمعالجة الوقائية أدى إلى نقص بأكثر من 4 أضعاف (من 60% إلى <15%) في تواتر الـ PCP (ذات الرئة بالرئويات) كما في الأخماج الانتهازية البدئية عند الذكور في أمريكا الشمالية المخموجين بالـ HIV. تكون المعالجة الوقائية من *التهاب الدماغ بالمقوسات القندية* في المرضى الذين لديهم أضداد مضادة *للمقوسات* مع تعداد CD4 <100 خلية/مم³ وللوقاية من السل الفعال عند المرضى إيجابيي تفاعل السلين الجلدي وبأي مستوى من تعداد CD4 (انظر الجدول 107-8). تكون الوقاية فعالة بشكل متوسط ضد التهاب الشبكية بالـ CMV و الخمج بـ MAI المنتشر، عند مرضى لديهم عدد CD4 <50 خلية/مم³. ينبغي في كلا المثالين أن تقدر بعناية فائدة الوقاية مقابل التأثيرات السمية المحتملة للعوامل الوقائية. الوقاية فعالة جداً ضد الخمج بـ HSV-2 المتكرر (famciclovir ،acyclovir، أو Valacyclovir) وضد التهاب المري *بالمبيضات* (فلوكونازول) وينبغي التحفظ بالنسبة للمرضى المصابين بأمراض أعراض متكررة.

## علاج التظاهرات السريرية النوعية لعوز المناعة

في الأشخاص المخموجين بالـ HIV تختلف الأمراض الانتهازية بشكل واضح في توقيت البدء (انظر الجدول 107-4) فمثلاً: بعض المرضى يمكن أن يتطور لديهم إصابات متعددة بالحلأ النطاقي ومع تعداد CD4

**الجدول 107-8.** الوقاية من الأمراض الانتهازية النوعية في البالغين المخموجين بال HIV *

| العمل المرض | المشعر | الخيار الأول | البدائل |
|---|---|---|---|
| *المتكيسة الكارينية*[†] | تعداد CD4 >200 أو قصة سلاق فموي سابق | ترتيميتو بريم-سلفاميتو كسازول (SM2-TMP) حبة مضاعفة مرة باليوم | دابسون 100ملغ يومياً acrosolize و Pentamidine بنتاميدين بشكل إرذاذ 300مغ كل شهر، أتوفاكون 1500مغ مرة باليوم |
| *المتفطرة الدرنية*[†] *الحساسة للايزونيازيد* | تفاعل تدرن جلدي>5ملم أو تفاعل سلي جلدي إيجابي سابق دون علاج، أو تماس مع حالة تدرن فعال | ايزونيازيد 300 مغ فموياً مع بيريدوكسين 50 مغ يومياً لمدة تسعة أشهر | ريفامبين 600 مغ مع بيريزيناميد 800 مغ يومياً لمدة شهر |
| *المقاومة للايزونيازيد* | كما في الأعلى | ريفامبين 600 مغ يومياً مع البيريزيناميد 800 مغ يومياً لمدة شهرين | بيريزيناميد 15-20 مغ/كغ يومياً لمدة شهرين، بالإضافة إلى rifabutin 300 مغ يومياً لمدة شهرين. |
| *المقوسات القندية* ‡ | IgG ضد المقوسات وتعداد الخلايا ال CD4>100 | حبة مضاعفة (TMP-SM2) مرة باليوم | دابسون 50 مغ بالفم بالأسبوع بالإضافة إلى Pyrimethimine، 50 مغ فموياً مرة بالأسبوع. |
| معقد *المتفطرة الطيرية داخل الخلوية* ‡ | CD4>50 | ازيترومايسين 1200 مغ مرة بالأسبوع | كلاريترو مايسين، 500 مغ فموياً. |

*يتم تحديث نصائح DHHS للوقاية من الأمراض الانتهازية بشكل منتظم.

†ينصح بها بقوة كعناية قياسية في كل المرضى

‡ينصح بأخذها بعين الاعتبار في جميع المرضى.

IgG= الغلوبولين المناعي G، TST= اختبار السلين الجلدي

أكثر من 500 خلية/مم$^3$ ومن ثم لا يتطور لديهم أي أخماج انتهازية أخرى حتى يتطور PCP مع عدد CD4 تحت ال 200 خلية/مم$^3$. ومن جانب آخر فإن بعض المرضى يمكن أن يبقوا لاعرضيين بشكل تام حتى يصبح تعداد CD4 أقل من 50 خلية/ مم$^3$ وعندها يمكن أن يتطور لديهم أمراض انتهازية رئيسية مهددة للحياة قبل التهاب الدماغ *بالمقوسات القندية*. وبشكل عام، لا تحدث الأمراض الانتهازية المهددة للحياة عندما يكون تعداد CD4 < 200 خلية/ م$^3$(انظر الجدول 107-4).

عموماً، تستجيب الأمراض الانتهازية التي تحدث عندما يكون تعداد CD4 أكثر ارتفاعاً للمعالجة الروتينية للخمج النوعية (فمثلاً صادات بيتا لاكتام مناسبة لذات الرئة بالمكورات الرئوية، العلاج، النظامي بأدوية متعددة للسل الرئوي). بينما تحدث الأخماج الانتهازية عندما يكون تعداد CD4 تحت 200 خلية/مم$^3$ والتي تحتاج إلى علاج مثبط مزمن بعد علاج الخمج الحاد (مثلاً PCP، التهاب الشبكية بال CMV، أو التهاب السحايا *بالمستخفيات المحدثة*).

إن المعالجة الفعالة المضادة للفيروسات الراجعة أدت إلى أثر ملحوظ على حدوث الأخماج الانتهازية. على الرغم من أن التأثير يختلف حسب الأمراض الانتهازية النوعية، مع نقص أكثر من 75٪ في التهاب الشبكية بال CMV وذات الرئة بال PCP، فإن جميع الأخماج الانتهازية قد نقصت بشكل واضح في توترها في الولايات المتحدة منذ عام 1995 علاوة على ذلك، فبعد الاسترداد الجزئي للوظيفة المناعية كاستجابة للمعالجة الفعالة يكون سحب المعالجة الوقائية ضد الأخماج الانتهازية النوعية معقولاً. إن المعلومات الحالية تدعم سحب المعالجة الوقائية ضد CD4, MAI, PCP والمقوسات القندية بعد تعدادين متاليين لل CD4 أكثر من 200 خلية/مم$^3$ بفواصل أقل أو تساوي 3 أشهر في المرضى الذين يتلقون معالجة مضادة للفيروسات الراجعة فعالة.

بسبب النقص الهام في الأمراض الانتهازية المرافق للعلاج بمضادات الفيروسات الراجعة الفعال، فإن معدلات القبول في المشفى والوفيات الناجمة عن الأمراض المرتبطة بال AIDS قد نقصت بشكل حاد من عام 1995 وحتى 1999، مع نقص يفوق ال 80٪ في بعض المدن الرئيسية في أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية.

## الأعراض البنيوية

يمكن أن تكون الأعراض اللانوعية التظاهرات السريرية البدئية لعوز المناعة الشديد. يمكن أن يظهر عند المرضى حمى غير معللة، تعرق ليلي، قهم، نقص وزن أو إسهال. يمكن أن تستمر هذه الأعراض لأسابيع أو أشهر قبل ظهور أمراض انتهازية محددة في المرضى الذين لا يتلقون علاجاً كافياً بمضادات الفيروسات الراجعة، يمكن أن تمثل هذه الأعراض البنيوية تظاهرات لأمراض انتهازية نوعية ولكن غير محددة.

## الأمراض الجلدية

يمكن أن يظهر المرضى المخموجين بال HIV غير المعالج اعتلالات جلدية. أكثرها يستجيب للأدوية النوعية (الجدول 107-9).

## الأمراض المخاطية

التهاب المعدة *بالمبيضات* الفموية، أو السلاق، هو غالباً المميز بشكل باكر لل OI. إن السلاق الباكر يمكن أن يكون لاعرضياً تماماً، وحالما يصبح الخمج أكثر شدة، يمكن أن يسبب ألم أثناء الأكل. يمكن بسهولة كشط النتحة الجبنية البيضاء المميزة المتوضعة على الأغشية المخاطية. تكون المخاطية المبطنة طبيعية أو ملتهبة.

الطلوان المشعر الفموي (OHL) هو آفة حزازية بيضاء تشبه الصفيحة يشاهد غالباً على السطوح الجانبية للسان. ويعكس السلاق

الجدول 107-9 . الحالات الجلدية الشائعة في خمج ال HIV

| الحالة | الوصف | العلاج |
|---|---|---|
| الحلأ البسيط | حويصلات رائقة أو متوسفة مع قاعدة حمامية، التقرح شائع عند الإزمان، والتوضع على الأغشية المخاطية للفم والأعضاء التناسلية، الوجه واليدين | أسيكوفير 200 مع خمس مرات باليوم، أو 250famciclovir مغ، ثلاث مرات باليوم، أوValacyclovir 1000 مغ مرتين باليوم، كل 7-10 أيام. |
| الحلأ النطاقي | مجموعات من الحويصلات في انتشار قطاعي جلدي، ممكن أن تصيب قطاعات جلدية متصلة أو متقاربة أو منتشرة | اسيكوفير 800 مع خمس مرات باليوم، أو famciclovir 500 مغ ثلاثة مرات باليوم، أو Valacyclovir 1000 مع bid كل 7 أيام، إذا كان منتشراً أو مصيباً للفرع العيني للعصب الخامس فيعطي الأسيكلوفير وريدياً، 10 مغ/كغ كل 8 ساعات. |
| التهاب الأجربة بالمكورات العنقودية | بثرات حمامية على الوجه والجذع والمغبن غالباً حاكة | ديكلوكسا سيللين 500 مغ أربع مرات باليوم، أو الاريترومايسين 500 مغ أربعة مرات باليوم لمدة أسبوع |
| الورم الوعائي العصوي | حطاطة وعائية قابلة للتفتت أو عقيدات تحت الجلد، على الجلد، ويمكن أن تصيب الكبد، الطحال والعقد اللمفاوية | كلاريترومايسين 500 مع مرتين باليوم، أو الدوكسي سيللين 200 مع أربعة مرات باليوم لمدة أسبوع. |
| المليساء السارية | حطاطات مزمنة، بلون الجلد، مسررة غالباً، على الوجه أو المناطق التناسلية الشرجية | المعالجة القرية والتجفيف |
| التهاب الجلد الزهمي | بقع بيضاء متوسطة أو حمراء على فروة الرأس، الحواجب، الوجه، الجذع الإبط والمغبن | كريم هيدرو كورتيزون 2.5 مع كريم كينو كونازول |
| الصدف | وسوف، بقع هامشية على المرفق والركبة والمنطقة القطنية العجزية. | كريم تريام سينولون أسيتونيد 0.1٪ |
| التهاب الجلد بالمبيضات | وسوف شروية أو بقع حمامية على الوجه والجذع والإبط والمغبن | كريم هيدرو كورتيزون 1٪ وكريم كيتو كونازول. |

فإن آفات الطلوان لا يمكن نزعها بضاغط للسان. OHL يمكن أن يكون أيضاً تظاهرة باكرة لعوز المناعة الشديد المتوسط. OHL غير مؤلم ويمكن أن يتراجع بشكل تلقائي.

يمكن أن يظهر المرضى قرحات مؤلمة في الفم. وهذه يمكن أن تنتج عن HSVولكن غالباً ما تمثل آفات قلاعية غير معروف السبب. يمكن أن تستجيب القرحات الصغيرة الفموية للسيتر وئيدات القشرية الموضعية بينما تتطلب القرحات الفموية أو المرئية الضخمة إعطاءً فموياً للتاليدو ميد أو السيتر وئيدات القشرية. من المهم الحصول على زرع لـ HSV، CMV للتأكد من أن القرحات ليست فيروسية المنشأ. قبل بدء المعالجة بالسيتر وئيدات القشرية أو التاليدو ميد يجب عدم استعمال التاليدو ميد أبداً إلا عند التأكد وبشكل قطعي من إمكانية التحكم بالولادة عند النساء المحتمل وجود حمل لديهن بسبب التأثيرات الجانبية المؤكدة على التطور الجيني.

لساركوما كابوزي ميل للتوضع في التجويف الفموي والجلد يمكن أن تكون الآفات الفموية أرجوانية، حمراء أو زرقاء ويمكن أن تكون مرتفعة أو مسطحة، تكون عادة غير مؤلمة، وتسبب هذه الآفات أعراضاً عندما تكبر، تنزف أو تتقرح.

## الأمراض المريئية

نادراً ما تحدث الأمراض المريئية مع تعداد CD4 أكثر من 100 خلية/مم$^3$ من CD4. يكون الألم أثناء البلع والحرقة تحت القص شائعان ويمكن أن يشيرا إلى التهاب مري *بالمبيضات*، خاصة عند وجود قلاع فموي. يجب إجراء تنظير المري مع الخزعة، الدراسة الخلوية، والزرع فقط إذا لم تستجيب الأعراض بسرعة (خلال 3 إلى 5 أيام) للمعالجة المضادة للفطور. إذا أظهر تنظير المري آفات متقرحة فإنها تكون غالباً بسبب CMV 50٪، قلاع 45٪ أو HSV 5٪. بما أن كل آفة من هذه الآفات تستجيب لمعالجة خاصة مناسبة، فإنه ينصح بقوة بتشخيص سببي نهائي (جدول 107-10). تستجيب القرحة المريئية المسببة بـ CMV بشكل جيد للغانسيكلوفير عن طريق الوريد أو للمعالجة بالفوسكارنيت لمدة أسبوعين إلى ثلاثة، أو حتى يثبت الشفاء بالتنظير. تستجيب قرحات المري بـ HSV بشكل جيد للأسيكلوفير وريدياً (جدول 107-10).

## المرض التناسلي

تحدث القرحات التناسلية الناكسة عادة بسبب HSV. يؤكد الزرع أو التألق المناعي الخاص لكشاطة القرحة التشخيص، نادراً ما تستطب الخزعة. يحدث السفلس البدئي بتكرار مرتفع أيضاً (راجع الفصل 106). القريح غير معتاد في شمال أمريكا.

تعزز الأدواء الالتهابية المخاطية المهبلية اكتساب وانتقال الخمج بال HIV. يجعل هذا الاعتبار أنه من الضروري معالجة الأخماج المخاطية المهبلية فوراً وبشكل حاسم.

خمج *المبيضات*، غالباً *المبيضات البيض*، يمكن أن يسبب التهاب الفرج والمهبل التهيجي للمرأة المخموجة بفيروس HIV، كذلك للنساء الأصحاء ذوات الفحص المصلي السلبي لـ HIV. يظهر محضر هيدروكسيد البوتاسيوم للنضح الأبيض المتجبن خميرة متبرعمة أو خيوط فطرية كاذبة.

الداء المهبلي الجرثومي وداء المشعرات شائعان ويستجيبان بشكل جيد للمعالجة النوعية.

**الجدول 107-10. التهاب المري المرافق لـ HIV**

| الحالة | الصفات المميزة | المعالجة |
|---|---|---|
| الخمج بالمبيضات | سلاق عادة، صفيحات مريئية | فلوكونازول 200 مغ/اليوم |
| خمج الـ CMV | قرحة كبيرة قليلة العمق مرئية بالتنظير الداخلي | غانسيكلوفير 50 مغ/ كغ/مرتين يومياً |
| الحلأ البسيط | تقرح عميق بالتنظير | اسيكلوفير 800 مع خمس مرات/ يوم |
| القلاع | قرحات عميقة بالتنظير، لا يوجد فيروسات بالخزعة | البريد يلزون 40-60 مغ/اليوم، أو التاليدوميد 200 مغ/اليوم * |

* التاليدوميد: يجب أن لا يعطى أثناء الحمل

CMV = الفيروس المضخم للخلايا

الخمج بالـ HPV لا يتشارك فقط مع تطور التآليل التناسلية، بل أيضاً تزداد نسبة حدوث عسر تنسج في عنق الرحم عند المرأة، وسرطان الشرج عند الرجل المخموجين بفيروس HIV. يجب أن تتبع لطاخة PaP المستطبة لعسر تنسج عنق الرحم بالتنظير الفوري للمهبل، والخزعة في حال كانت مستطبة. والمعالجة المناسبة لأي أذية عسر تنسج موجودة. بهذه المقاربة، يكون تطور عسر تنسج عنق الرحم إلى سرطان عنق رحم غازي نادر بشكل كبير.

## أمراض الجهاز العصبي

تحدث مضاعفات الجهاز العصبي في المراحل النهائية عند غالبية الأشخاص المخموجين بفيروس HIV والغير معالجين. وتتراوح من اضطراب معرفي بسيط أو اعتلال عصبي محيط إلى العتة الشديد أو خمج الجملة العصبية المركزية المهدد للحياة. وكما في الفيروسات العدسية الأخرى، يدخل HIV إلى الخلايا الدبقية العصبية الصغيرة للجملة العصبية المركزية بشكل باكر في سير خمج الـ HIV. يمكن أن تترافق هذه العملية بفقد الخلايا العصبية، تشكل فجوات وارتشاح لمفاوي عرضي. يساهم كل من التدمير العصبي الخلوي المباشر وتأثيرات البروتينات الفيروسية على وظيفة الخلايا العصبية في أمراض الجملة العصبية المركزية في الإيدز.

### اضطراب الوظيفة المعرفية

نادراً ما يحدث اضطربات الذكاء بشكل باكر من سير خمج الـ HIV، ولكنه شائع بين الأشخاص المصابين بنقص مناعة متقدم. يبدأ معقدعته الإيدز (ADC) غالباً بشكل مخاتل ويتطور عادة خلال أشهر أو سنين (جدول 107-11). يتميز معقدعته الإيدز (ADC) بضعف التركيز، نقص الذاكرة، بطئ العمليات الفكرية، اضطراب الوظيفة الحركية، وأحياناً اضطرابات سلوكية تتميز بالانعزال الاجتماعي والخمول apathy.

تتداخل أعراض الاكتئاب السريري مع عدة ميزات لمركب عته الإيدز الباكر ويجب أن تؤخذ هذه الأعراض بعين الاعتبار بدقة في التشخيص التفريقي والمعالجة. يظهر التصوير الطبقي المحوري (CT) للرأس في ADC ضموراً فقط، مع تضخم البطينات والأخاديد. غالباً ما يكون فحص الـ CSF طبيعياً.

قد تشمل الاضطرابات الحركية رنح المشي المترق. مع تقدم المرض، يمكن أن يصاب المرضى بمضاعفات عصبية بؤرية تتميز بضعف تشنجي للأطراف السفلية وسلس ثانوي للاعتلال النخاعي الفجوي.

**الجدول 107-11. التظاهرات السريرية الأساسية لـ ADC**

| | الباكرة | المتأخرة |
|---|---|---|
| المعرفة | عدم الانتباه، نقص التركيز، النسيان ضعف الذاكرة | عتة كلي |
| الحركة | بطئ الحركة | |
| الأداء | انعدام الرشاقة، رنح | شلل نصفي سفلي |
| السلوك | خمول، شخصية تقلبية، هياج | بكم (Mutism). |

### الآفات البؤرية في الجملة العصبية المركزية

قد يختلط تنوع كبير من المشكلات العصبية في المرحلة الأخيرة للخمج بـHIV. التصنيف التشريحي العصبي لهذه التظاهرات موجودة في الجدول (107-12). وتتم مناقشة العديد من المشاكل الأكثر شيوعاً والقابلة للعلاج لاحقاً.

توجد عدة مضاعفات انتهازية لخمج الـ HIV تُحدث آفات بؤرية في الجملة العصبية المركزية، يجب أن يخضع المرضى المصابون بعلامات عصبية بؤرية، نوبات صرعية حديثة، بداية حديثة لاضطراب معرفي سريع الترقي، التصوير بالرنين المغناطيس MRI و/أو تصوير طبقي محوري للدماغ. تكون حالات التوكسو بلاسموز. لمفوما الجملة العصبية المركزية في هذه الحالة (جدول 107-13).

في غياب المعالجة ضد الفيروسات الراجعة، فإن التهاب الدماغ *بالمقوسات القندية* يحدث في أكثر من ثلث حالات المرضى المصابين بـ HIV-1 والذين لديهم دلائل مصلية على الخمج *بالمقوسات القندية*. ولكنها نادرة في الأشخاص الذين لا يحملون هذه الأجسام الضدية. يشكو المرضى المصابين بداء المقوسات القندية في الجملة العصبية المركزية غالباً من صداع شديد وشذوذات عصبية بؤرية تترافق عادة مع حمى. يظهر التصوير الطبقي المحوسب المعاكس عادة آفات حلقية زائدة الكثافة متعددة. الرنين المغناطيسي هو تقنية أكثر حساسية وغالباً يظهر آفات صغيرة متعددة لا تظهر على الـ CT. يتضمن علاج الآفات الدماغية الحلقية العرضية في الأشخاص المصابين بالإيدز البدء بالمعالجة التجريبية بـPyri الفجوي methaminc، Sulfadiazinc وحمض الفولينيك. يجب أن يحتفظ بخزعة الدماغ للمرضى الذين يأتون بأعراض غير نموذجية مثل غياب الأجسام الضدية المصلية للمقوسات

**الجدول 107–12. التصنيف التشريحي العصبي للاختلاطات الشائعة للخمج بفيروس HIV-1**

**التهاب السحايا والصداع:**
التهاب السحايا العقيم
التهاب السحايا بالمستخفيات
التهاب السحايا الدرني
**أمراض الدماغ المنتشرة:**
مع الحفاظ على الوعي
معقدعته الإيدزADC
مع نقص طرق للإثارة:
التهاب الدماغ بالتوكسو بلاسموز
التهاب الدماغ بالفيروس المضخم للخلايا
**أمراض الدماغ البؤرية:**
داء التوكسو بلاسموز الدماغي
لمفوما الجملة العصبية المركزية البدئية
PML اعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي
خراج الدماغ الدرني (*المتفطرات الدرنية*)
**الاعتلالات النخاعية:**
الاعتلال النخاعي العجزي المتقدم المزمن/ تحت الحاد
الاعتلال النخاعي بالفيروس المضخم للخلايا
**الاعتلالات العصبية المحيطية:**
الاعتلال العصبي المتعدد الحس المسيطر
الاعتلال العصبي السمي (stavudine ،didanosine ،Zalcitabine)
الاعتلال العصبي الذاتي
اعتلال جذور الأعصاب المتعدد بـ CMV
**الاعتلالات العضلية:**
الاعتلال العضلي غير الالتهابي
الاعتلال العضلي بالـ Zidovudine.

القندية أو الآفات التي لا تستجيب للمعالجة بمضادات الأوالي بعد 10-14يوم من المعالجة. بعد الاستجابة الأولية، يجب أن يبقى المرضى على معالجة مثبطة مزمنة حتى نحصل على تعداد خلايا CD4 ثابت فوق 200/خلية مم$^3$ بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة.

تختلط لفوما الجملة العصبية المركزية بخمج الإيدز المتقدم في 3 -6٪ من الحالات (الجدول 107–13). يؤمن التشعيع غالباً تسكيناً مؤقتاً.

PML: اعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي وهو مرض مزيل للنخاعين ينتج عن فيروس بابوفا Papova (فيروس JC). يمكن أن تتضمن الأعراض الموجودة، عته متقدم، إصابة الرؤية، نوبات صرعية، و/أو خزل شقي. يظهر الـ MRI عادة آفات متعددة تصيب بشكل مسيطر المادة البيضاء. تكون هذه الآفات غير مرئية على الـ CT عادة، والتي تساعد في التمييز بين PML وغيرها من الآفات الكتلية في CNS والموجودة في مرضى الإيدز. ليس هناك معالجة نوعية لـ PML لكن يتراجع المرض غالباً كاستجابة للمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة.

## أمراض الجملة العصبية المركزية دون علامات بؤرية واضحة

إن تقييم المرضى المخموجين بالإيدز والذين يأتون بحمى وصداع صعباً، بسبب التظاهرات الدقيقة الغالبة لأذيات الـ CNS الخطيرة في المرضى مثبطي المناعة. وإن مرضى التهاب السحايا الجرثومي (راجع الفصل 96) يعالجون نفس معالجة الأشخاص غير المثبطين. تقع الأمراض السحائية في مرضى الإيدز غالباً ضمن الفئات الواسعة لمرضى التهاب السحايا العتيم، التهاب السحايا المزمن، والتهاب السحايا والدماغ.

**التهاب السحايا العقيم:** مرضى التهاب السحايا العقيم، والذي يمكن أن يكون تظاهرة للمتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة، يشكون غالباً من صداع، يكون الحس بشكل عام سليماً والفحص العصبي طبيعياً (انظر الفصل 96). عند المرضى المُثبت لديهم الخمج بالـ HIV يمكن أن ينجم التهاب السحايا العقيم عن العديد من الأسباب العلاجية الكامنة (انظر الفصلين 96 وَ 106).

**التهاب السحايا المزمن:** إن المرضى المصابين بالتهاب سحايا مزمن يوجد لديهم بشكل مميز قصة صداع، حمى، صعوبة بالتركيز و/أو تغيرات بالحس. يظهر فحص الـ CSF انخفاضاً بتركيز الغلوكوز وارتفاع مستوى البروتين وارتفاعاً بسيطاً إلى معتدل في الخلايا اللمفاوية المتعددة. التهاب السحايا بالمستخفيات هو السبب الأكثر شيوعاً.

**الجدول107–13. الميزات الشعاعية والسريرية لداء القوسات الدماغي، لمفوما الـ CNS البدئية واعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي (PML)**

| الحالة | البداية السريرية | | | الميزات العصبية الشعاعية | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | النظام الزماني | مستوى الإدراك | الحمى | عدد الأذيات | مميزات الأذيات | توضع الأذيات |
| داء التوكسو بلاسموز الدماغي | أيام | ناقص | شائعة | عادة متعدد | دائرية، حلقات معززة على CT | لوبات قاعدية + قشر الدماغ |
| لمفوما CNS البدئية | أيام إلى أسابيع | متبدل | غائبة | واحد أو أكثر | غير منتظمة، معززة بشكل ضعيف على CT | مسافة حول البطينات |
| PML | أيام لأسابيع | متبدل | غائبة | متعددة | آفات متعددة لا ترى إلا على MRI | المادة البيضاء. |

CT= التصوير الطبقي المحوري، MRI= التصوير بالرنين المغناطيسي.

**إن وجود مستضدات المستخفيات في الـ CSF وإيجابية محضر الحبر الهندي يثبت تشخيص الخمج بالمستخفيات (انظر الفصل 96). يستطب العلاج بالأمفوتريسين B لمدة أسبوعين على الأقل متبوعاً بتثبيط طويل الأمد بالفلوكونازول.**

**_المتفطرة الدرنية_ هي سبب علاجي واضح لالتهاب السحايا المزمن إلى تحت الحاد في المرضى المخموجين بالـ HIV. على الرغم من أنه نادر في أميركا الشمالية. يجب التفكير بالمعالجة المضادة للتدرن في حالة التهاب السحايا المزمن إذا كان اختبار مستضدات المستخفيات سلبياً (انظر الفصل 96).**

**إن كلاً من الفطار الكرواني وداء النوسجات سببان محتملان لالتهاب السحايا المزمن في المرضى المقيمين في، أو الذين لديهم قصة سفر إلى مناطق التوطن (الصحراء الجنوبية الغربية، ومناطق صرف نهر الميسيسيبي والأوهيو بالترتيب) (انظر الفصل 96).**

**التهاب الدماغ والسحايا: يأتي المريض المصاب بالتهاب الدماغ السحائي بتغيرات في الحس تختلف من خزل معتدل إلى سبات. يكون المرضى عادة محمومين، ويبدي الفحص العصبي دليلاً على إصابة عصبية مركزية منتشرة. وقد يظهر CT أو MRI شذوذات غير نوعية، بينما يكون تخطيط الدماغ الكهربائي متوافقاً غالباً مع مرض دماغي معمم.**

**يكون التهاب الدماغ بالـ CMV صعب التشخيص، ويمكن أن يحضر المريض مع تخليط، شذوذات أعصاب قحفية أو علامات طول السبيل. قد تشابه موجودات الـ CSF التهاب السحايا الجرثومي، مع سيطرة الكريات البيض عديدة أشكال النوى متعددة. العديد من المرضى لديهم مرض بالـCMV في مكان آخر، ويكون غالباً التهاب شبكية. يعتبر تفاعل سلسلة البوليمراز لكشف مستضدات CMV في الـ CSF طريقة حساسة ونوعية لتشخيص التهاب الدماغ بالـ CMV واعتلال جذور الأعصاب المتعددة.**

**يكون التهاب الدماغ السحائي الناجم عن HSV غير شائع بالخمج بالـ HIV (انظر الفصل 96).**

## الأمراض الرئوية

**إن التظاهرات التنفسية شائعة في الأشخاص المصابين بالـ HIV** وتتراوح بين ذات رئة خلالية غير نوعية إلى ذات رئة مهددة للحياة (الجدول 107-14).

يكون لدى المرضى المخموجين بالـ HIV ارتفاع لثلاث إلى أربعة أضعاف في خطر الإصابة بذات الرئة الجرثومية والتي تنتج بشكل عام **عن الجراثيم ذات المحفظة**، والتي تتضمن _المكورات العقدية الرئوية والمستدميات النزلية_. يبدأ الخطر المرتفع مع درجة بسيطة من عوز **المناعة (عدد CD4 بين 200 إلى** 500 خلية/مم³). تكون بداية ذات **الرئة الجرثومية مفاجئة غالباً. وتكون** الاستجابة للبدء السريع للعلاج **جيدة عادة، ولكن التأخر في المعالجة المناسبة المضادة للجراثيم يمكن أن تؤدي إلى سير متدهور صاعق. تقود نتائج تلوين غرام إلى العلاج البدئي (انظر الفصل 98).**

**يبقى الـ PCP هو الخمج المهدد للحياة الشائع في أمريكا الشمالية عند الأشخاص المخموجين بالإيدز. يشكو المرضى المصابين بالـ PCP بشكل متكرر من بدء تدريجي** لسعال غير منتج، حمى صعوبة نفس **عند الجهد. إن السعال** المنتج يوحي بوجود عملية أخرى، إن " **القبض Catch "تحت القص** في الشهيق شائع ويقترح وجود PCP. **على عكس البداية الحادة لـ PCP في مرضى آخرين مثبطين مناعياً. فإن مرضى AIDS المصابين بالـ PCP يمكن أن تظهر لديهم أعراض رئوية لمدة أسابيع قبل مراجعة الطبيب. يكون نقص الأكسجة الشريانية مألوفاً ويسوء بسرعة مع الجهد** البسيط، تظهر صورة الصدر **عادة نموذجاً** خلالياً دقيقاً ولكن يمكن أن تبدو طبيعية تماماً. يبدو المريض **عادة** أكثر إعياء مما توحي به الصورة، ويوحي وجود انضباب جنبي **وجود** سبب آخر غير الـ PCP.

إذا كان PCP متوقعاً سريرياً، فإنه يجب البدء بالمعالجة مباشرة، إن المعالجة لعدة أيام لا تتداخل مع القدرة على وضع التشخيص النوعي. إثبات الـ PCP أساسي، والتأخر في إثبات التشخيص **الصحيح لحالة أخرى قابلة بفحص القشع** المحدث. وإذا فشل هذا **فإن غسالة الأسناخ والقصيبات مع تلوين الفضة أو بالومضان المناعي للمحضر كافية لتشخيص الـ PCP في أكثر من 95٪ من المرضى.**

**إن العلاج بجرعة عالية وريدية من SMX · TMP لمدة ثلاث أسابيع هي معالجة فعالة (الجدول 107-14). إن المرضى المصابين بـ PCF متقدم مع نقص أكسجة شريانية (PO2، <75 مم في هواء غرفة**

الجدول 107-14. الأمراض الصدرية المرافقة لخمج HIV

| الحالة | الخصائص | صورة الصدر | التشخيص | المعالجة |
|---|---|---|---|---|
| _ذات الرئة بالمتكيسة الكارينية_ | بداية تحت حادة، سعال جاف، عسرة تنفس | الارتشاحات الخلالية الأكثر شيوعاً | غسالة قصبية سنخية أو قشع للبحث عن المضنويات بالتلوين | TMP+SMX، Pentamidine، أو atoraquone |
| جرثومية _(المكورات الرئوية، المستدميات النزلية أكثر شيوعاً)_ | سعال منتج حاد، حمى، ألم صدري | ارتشاحات موضعة أو فصية | تلوين غرام وزرع للقشع، و زرع الدم | سيفوروكسيم أو صادات بديلة |
| _المتفطرات (المتفطرة الدرنية أو متفطرة Kansasi)_ | سعال مزمن، نقص وزن حمى | ارتشاحات موضعة. اعتلال عقد لمفاوي | تلوين حامضي للقشع وزرع المتفطرة الدرنية | ايزونيازيد، ريفامبين، بيرازينامايد، إيتامبوتول، |
| ساركوما كابوزي | لا عرضي أو سعال خفيف | عقيدات رئوية وانصباب جنب | خزعة رئوية مفتوحة | معالجة كيماوية |

التنفس) يستفيدون من إعطاء الستيرو ئيدات القشرية (40 مـغ مـن البريدينزون مرتين باليوم) مع إنقاص الجرعة على مدى ثلاثة أسابيع. وكما في ذات الرئة الجرثومية الحادة، فإن التدرن الرئوي الفعال يمكن أن يظهر عندما يبقى تعداد CD4 أعلى من 200 خلية/مـم$^3$ (انظر الجدول 107-4).

يمكن أن تظهر صورة الصدر في المرضى المخموجين بالـ HIV علامات تدرن أولي، متضمنة اعتلال عقد سرية، ارتشاحات بالفص السفلي أو الأوسط، نموذج دخني، أو انصباب جيني بالإضافة إلى النماذج التقليدية لتفعيل الخمج. يحدث الخمج *بالمتفطرة الدرنية* أيضاً مع زيادة التكرار في عوز المناعة المتقدم. يمكن أن يظهر زرع الدم النوعي *متفطرات درنية* في المرضى المثبطين مناعياً بشدة.

إن كلا من التدرن الرئوي وخارج الرئوي يستجيبان بشكل عام بسرعة للعلاج النظامي المضاد للتدرن.لذلك يجب البدء بالعلاج بأربعة أدوية مضادة للتدرن (انظر الفصل 98). يحدث داء النوسجات والفطار الكرواني المنتشران بتكرار أكبر في الأشخاص المخموجين بالـ HIV. إما أن يتواجد الخمج الفطري مع ارتشاحات عقدية أو مع نموذج دخني على صورة الصدر. يصيب داء النوسجات عادة نقي العظم بالإضافة إلى الجلد ويظهر فحص نقي العظم غالباً وجود متعضيات.

العلاج النظامي للفطار المنتشر في مرضى الإيدز هو جرعات عالية من الأمفو تريسين ولأن النكس شائع فيجب أن تستمر المعالجة الفموية بالآزول (فلوكانازول لداء الفطار الكرواني، والإيتراكو نازول لداء النوسجات) بعد شفاء العلامات والأعراض.

## الأمراض الهضمية

مع وجود عوز مناعي متقدم (بتعداد CD4 أقل من 50 خلية/مم$^3$) تكون الأمراض الهضمية المتظاهرة على شكل عسرة بلع (انظر الجدول 107-10). إسهال. أو التهاب كولون شائعة. وإن كلاً من هذه العمليات تساهم في التغذية غير الكافية ونقص الوزن المركب المرافق لمرض HIV المتقدم.

### الغثيان والإقياء

يكون الغثيان والإقياء مرتبطان غالباً بالأدوية. وهذه يجب أن تُراجع ويتم كبح الدواء الأكثر احتمالاً لتسبيب هذه الأعراض لمعالجة تجريبية. إذا لم تستجب أعراض الغثيان والإقياء للمعالجة التجريبية بمضادات الهيستامين (H2) أو مضادات الإقياء، فيجب إجراء تقييم هضمي على نطاق أوسع بالتنظير الهضمي.

إن شذوذات اختبارات الوظيفة الكبدية تكون شائعة عند مرضى HIV وغير نوعية عادة. ويمثل الارتفاع في عيار ألانين أمينو ترانسفيراز أو أسبارتات أمينو ترانسفيراز المصلي التهاباً كبدياً فيروسياً مزمناً فعالاً من نمط B أو C ولكنه يمكن أن يعكس التهاب كبد ناجم عن الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة. ويمكن للارتفاع الواضح في عيار الفوسفاتاز القلوية في المصل أن يعكس مرضاً ارتشاحياً كبدياً (مثل MAC وَ CMV) ولكن يمكن أن يحدث أيضاً في المرضى المصابين بالتهاب المرارة غير الحصوى أو المصابين بالبوغيات الخفية أو التهاب الطرق الصفراوية المصلب المرافق للإيدز.

### الإسهال

يحدث الإسهال على الأقل بشكل متقطع. في العديد من الأشخاص المصابين بنقص المناعة المتقدم، وقد ينجم عن أنواع متعددة من العضويات الدقيقة (الجدول 107-15). وفي الكثير من الحالات، لا يوجد آلية إمراضية واضحة. ويعزى الإسهال إلى اعتلال الأمعاء المرافق لـ HIV. يجب زرع عينات البراز للكشف عن العوامل المرضة الجرثومية الشائعة. تسبب أنواع *السالمونيلا، العطيفات، واليرسينيا* الإسهال عادة في الأشخاص المخموجين بالـ HIV وغالباً ما يستجيب المرضى لمعالجة نظامية مضادة للجراثيم (انظر الفصل 102). ويمكن للمرضى أيضاً أن يصابوا بنوبات ناكسة من الإسهال المرافق لذيفان *المطثيات الصعبة* الذي يمكن أن يعكس الاستعمال المتكرر للصادات الواسعة الطيف في هؤلاء المرضى.

وفي حالات الإسهال المستمر يجب إجراء فحص لعينة من البراز الطازج للتحري عن الطفيليات باستخدام التلوين المقاوم للحمض المعدل بحثاً عن البوغيات الخفية الصغيرة ومتماثلة الأبواغ الجرسية اللذان هما أكثر أخماج الأولي الهضمية شيوعاً في مرضى الإيدز على امتداد العالم. وعلى الرغم من أن البوغيات الخفية يمكن أن تكون محددة لذاتها إلا أنه قد يحدث إسهال شديد (أكثر من 10 ليتر/اليوم).

الجدول 107-15. الإسهال في خمج الـ HIV المتقدم

| الآلية الإمراضية | الميزات | التشخيص | المعالجة |
|---|---|---|---|
| *الشائعة* | | | |
| *البوغيات الخفية الصغيرة* | تتراوح من إسهال متزايد التواتر إلى كبير الحجم | تلوين مقاوم للحمض للبراز | معالجة مضادة للفيروسات الراجعة |
| *المطثيات الصعبة* | ألم بطني وحمى بشكل شائع | كشف ذيفان المطثية الصعبة في البراز أو التنظير | ميترونيدازول أو فانكومايسين |
| *الفيروس المضخم للخلايا* | حركات أمعاء دقيقة مع دم أو مخاط (التهاب كولون) | تنظير كولونات وخزعة | غانسيكلوفير |
| معقد *المتفطرة الطيرية* الأقل شيوعاً | ألم بطني، حمى، اعتلال عقد لمفية خلف البريتوان | زرع الدم أو تنظير هضمي مع خزعة | خطط علاجية متعددة الأدوية تتضمن كلاريثرو مايسين وإيتامبوتول |
| *السالمونيلا والعطيفات* | أحياناً مع دم أو مخاط في حركات الأمعاء (التهاب كولون) | زرع البراز | نور فلوكساسين (تحر التحسس) |
| *متماثلة الأبواغ الجرسية* | إسهال مائي | تلوين مقاوم للحمض للبراز | تري ميثوبريم-سولفاميثو كسازول |

تستجيب متماثلة الأبواغ الجرسية عادة للتري ميتوبريم-سلفاميتو كسازول الفموي. تختفي جميع الأعراض لكل من البوغيات الخفية ومتماثلة الأبواغ الجرسية كاستجابة للمعالجة الفعالة المضادة الفيروسية.

عندما تكون الدراسات التشخيصية للبراز سلبية مع استمرار الإسهال، فيجب أن يخضع المرضى للتنظير الهضمي (انظر الفصل 33). يمكن أن تظهر خزعة العفج أو الأمعاء الدقيقة دليلاً نسجياً للخمج بالبوغيات الخفية أو البوغيات الصغيرة أو بـ MIV أو MCV، أو ضموراً زغابياً مميزاً لاعتلال الأمعاء بـ HIV. كما يمكن لخزعة الكولون أن تظهر شذوذات نسيجية دالة على التهاب المستقيم بـ HSV أو التهاب الكولون بـ CMV أو خمج MAI.

وبالنسبة للمرضى المصابين بإسهال معند فإن المعالجة العرضية يمكن أن تحسن نوعية الحياة.

## الحمى غير المعللة

إن معظم الحميات المستمرة الموجودة في أواخر سير خمج الـ HIV تعكس خمجاً انتهازياً OI محدداً.

وإن السبب الأكثر شيوعاً للحمى مجهولة السبب في مرضى يكون لديهم تعداد CD4 أقل من 50 خلية/مم$^3$ هو خمج MAI المنتشر. ويتم تشخيص ذلك بسرعة بخزعة نقي العظم. لكن تكون زروعات الدم إيجابية. تسبب المعالجة عادة زوال الحمى وزيادة الوزن.

يمكن للمفوما لاهودجكن الغازية أن تسبب حمى غير مفسرة ونقص وزن. يمكن لضخامة الطحال السريعة أو ضخامة العقد اللمفية اللامتناظرة أن توحي بالتشخيص. ويمكن للخزعة الموجهة بالتصوير الطبقي المحوري للعقد داخل البطن أن تعطي التشخيص.

## نقص الوزن وفقد الشهية (الهزال)

يمكن أن يكون الدنف مميزة سائدة في مرضى الـ HIV المتقدم. وفي بعض الحالات يمكن للهزال أن ينجم عن حديثة خمجية عارضة. يمكن أن يساهم الإنتاج العالي للعامل المنخر للورم/cachectin بالحمى والدنف وفرط ثلاثيات الغليسريدات بالدم في مرضى HIV المتقدم.

إذا حصل هبوط ضغط انتصابي وخاصة إذا ترافق مع فرط البوتاسيوم، فيجب التحري عن إمكانية وجود قصور غدة الكظر، والذي قد ينجم بشكل نادر عن الخمج بالـ CMV (انظر الفصل 66).

يزداد وزن معظم مرضى الإيدز المدمنين ويشعرون بحالة حسنة بعد بدء المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة. ويكسب بعضهم أيضاً وزناً بعد إعطاء هرمون النمو المأشوب والهرمونات الذكرية اللاميتلية أو Megestrol ولكن لم تحدد بعد الاستطبابات النهائية للمعالجة الهرمونية.

## الخباثات المرافقة للإيدز

لقد هبط تواتر حدوث ساركوما كابوزي بين الرجال الشاذين جنسياً المخموجين بالـ HIV من 40٪ عند بدء الوباء إلى أقل من 15٪ في عام 1999. تقترح المعلومات الحالية أن ساركوما كابوزي هذه تنجم عن الأخماج الانتهازية بفيروس حلأ جديد الاكتشاف وهو فيروس الحلأ البشري رقم 8.

وفي العديد من الحالات، تشفى الآفات بعد إعطاء معالجة مضادة للفيروسات الراجعة. تستطيع المعالجة الكيماوية الجهازية أن تؤمن هوادة في كثير من المرضى المصابين بمرض حشوي عرضي. يمكن للمفومات لاهودجكن الباثية أن تختلط أيضاً بخمج HIV المتقدم. تكون معظم اللمفومات المرافقة للإيدز مكونة من نسيجيات مصورة مناعية صغيرة أو غير منشطرة. يكون التوضع خارج العقدي لهذه الأورام هو القاعدة مع تواتر عال للتوضع في الجهاز الهضمي أو داخل القحف. تؤمن المعالجة الكيماوية للمرض الجهازي أو المعالجة الشعاعية لمرض CNS عادة استجابة سريرية، والتي يمكن الحفاظ عليها إذا ترفقت مع المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة.

# الاختلاطات الأخرى لخمج الـ HIV

## الاضطرابات الكلوية

يمكن أن يكون قصور الكلية في مرضى الإيدز نتيجة لإعطاء الأدوية السامة للكلية، أو حقن الهيروئين، أو لاعتلال الكلية المرفق لـ HIV (HIV AN). يمكن للعديد من الملامح النسيجية كتصلب الكبب القطعي والبؤري أن يميز اعتلال الكلية المرافق لـ HIV (HIV AN) وعن قصور الكلية المرافق لحقن الهيروئين الوريدي. في الولايات المتحدة، يشاهد HIV AN على وجه الحصر غالباً في الأمريكان الإفريقيين ويأتي عادة ببيلة بروتينية شديدة وقصور كلية متطور. وبدون معالجة، فإن معظم مرضى يطورون مرضاً كلوياً بمرحلة متقدمة خلال عدة أشهر. توقف غالباً الجرعة العالية قصيرة الأمد من الستيرو ئيدات القشرية تطور المرض الكلوي في الأشخاص المصابين باعتلال الكلية المرافق لـHIV. لقد تناقص معدل وقوع هذا الاختلاط مع إمكانية المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة.

## الاضطرابات المفصلية (الرثوية)

تكون الشكوى العضلية الهيكلية شائعة، وعلاقة الأضداد الذاتية الجوالة بهذه التظاهرات غير معروفة. يمكن للضعف العضلي إذا كان موضعاً أن يكون مؤشراً على اعتلال النخاعين-اعتلال الأعصاب (انظر الجدول 107-12). عندما يكون الضعف دانياً أو مترافقاً مع آلام عضلية وإيلام فإنه يجب الشك باعتلال العضلات. يمكن لاعتلال العضلات أن يكون مرافقاً لـ HIV أو بشكل نادر أن يمثل حالات الانسجام بالزيدوفودين.

يمكن أن تميز الخزعة العضلية بين هاتين الآليتين، مع وجود التهاب واضح في اعتلال العضلات المرافق للإيدز وشذوذات في الميتوكو ندريا في اعتلال العضلات المرتبط بالزيدوفودين. تكون الآلام المفصلية شائعة، وإن كلاً من المتلازمة الشبيهة برايتر والمتلازمة الشبيهة بجوغرن تحدثان بتواتر متزايد.

# الوقاية من خمج HIV

هناك ثلاث مقاربات-تغير السلوك الشخصي، المعالجة الواسعة الانتشار للأمراض المنتقلة بالجنس والمعالجة المضادة للفيروسات في النساء الحوامل إيجابية المصل.

في العديد من المجتمعات المعرضة لخطر متزايد لـ HIV (مثال: الرجال الفعالين الشاذين جنسياً في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية)، أدى التكيف مع ممارسات طرق جنسية أكثر أماناً إلى انخفاض في حدوث خمج الـ HIV. إن تعزيز هذه التغيرات السلوكية عبر فترة طويلة يتطلب تغيرات إجبارية سلوكية.

وقد أوضحت دراسات في آفريقيا الوسطى أنه يمكن لبرامج معالجة الأمراض المنتقلة بالجنس الواسعة الانتشار الدورية أن تسبب

انخفاضاً قدره 50٪ في نقل الـ HIV في المجتمعات التي لا يتعدى فيها انتشار الخمج بالـ HIV الـ 10٪، تكون مثل هذه البرامج هي أقل فعالية في المجتمعات التي تزداد فيها نسبة الخمج بالـ HIV عن 20٪.

إن معالجة النساء المخموجات بالـ HIV خلال الثلث الثالث من الحمل وخلال الولادة بالزيدوفودين متبوعة بمعالجة الوليد لمدة ستة أسابيع بالزيدوفودين تقلل النقل الوالدي الجنيني من 25٪ إلى 4٪ في شمال أمريكا، بدون أي أذى للطفل الوليد.

ويوصى بتطبيق التحذيرات العامة لاستعمال سوائل الجسم والدم بشكل روتيني لحماية العاملين في الرعاية الصحية. أن الانتباه الشديد إلى استعمال وإتلاف الأدوات الحادة هو الأمر الأكثر أهمية. لأن أكثر أخماج HIV المكتسبة عن طريق المشافي قد حدث عبر حوادث وخز بالإبر. إن الإعطاء السريع للأدوية المضادة للفيروسات الراجعة قد قلل بشكل واضح من خطورة خمج الـ HIV بعد أذيات الوخز بالإبرة وتتضمن التوصيات الحالية لمؤسسة الخدمة الصحية العامة الأمريكية للوقاية بعد التعرض المهني عالي الخطورة. نظام علاجي مؤلف من ثلاثة أدوية مضادة للفيروسات الراجعة فعالة، يُبدأ بها حالاً قدر الإمكان بعد التعرض ويُستمر بها لمدة 4 أسابيع.

إن تطوير لقاح فعال هو هدف البحث الفعال. وتجرى حالياً تجارب باكرة للُقاح على مرشحين.

## آفاق مستقبلية

- تطوير معالجات مضادة للفيروسات الراجعة أفضل تحملاً.
- استراتيجيات علاجية جديد موجهة لخطوات إضافية في دورة حياة الفيروس.
- الفحص الوقائي و اللقاحات العلاجية.

XVI الفصل 108

# الأخماج في الثوي مثبط المناعة

إن تثبيط *المناعة* هو نتيجة شائعة بشكل متزايد للأمراض والمقاربات الحديثة لعلاجها. يعاني الثوي ناقص المناعة من قابلية زائدة *للأخماج الانتهازية*، والمعرفة بخمج تسببه متعضيات ذات فوعة ضئيلة تشكل الفلورا الطبيعية المخاطية أو الجلدية أو بعوامل جرثومية ممرضة تبقى عادة بحالة كامنة. يتضمن الأثوياء ناقصو المناعة مرضى أعوز المناعة الولادية، أو هؤلاء المخموجون بفيروس عوز المناعة البشري (HIV)، وهؤلاء الذين أصبحوا مثبطي مناعة كنتيجة للسرطان ومعالجته، قصور نقي العظم، أو علاج بالستيرو ئيدات أو المعالجة السامة للخلايا، أو العوامل الأخرى المثبطة للمناعة.

إن تثبيط المناعة ليس ظاهرة كل أو لاشيء، يختلف مدى تثبيط المناعة حسب السبب المستبطن، ويجب أن يتجاوز عتبة ليؤهب لأخماج انتهازية، وينبئ نمط تثبيط المناعة بطيف العوامل المحتمل أن تسبب أخماجاً، وفقاً لذلك يمكن اعتبار الأخماج الانتهازية بشكل أفضل بمجموعات تعكس طبيعة عوز المناعة.

## اضطرابات المناعة المتواسطة بالخلايا

المناعة المتواسطة بالخلايا هي دفاع الثوي الأساسي ضد الطفيليات داخل الخلوية الاختيارية وبعض المجبرة كما نوقش بالفصل 91. وتظهر قائمة جزئية بالأمراض والحالات التي تحدث ضعف المناعة المتواسطة بالخلايا بالجدول 108-1، لكن بعض هذه الظروف فقط يسبب تعرضاً زائداً للخمج بطفيليات داخل خلوية. الأهم بين أعواز المناعة المكتسبة هو خمج HIV، داء هودجكن والمفومات أخرى. ابيضاض دم الخلية المشعرة، والأورام الصلبة المنتشرة، سوء التغذية الشديد. كذلك العلاج بالستيرو ئيدات القشرية عالية الجرعة، الأدوية السامة للخلايا، المعالجة الشعاعية يمكن أن تحدث ميلاً مشابهاً للأخماج. تترافق أعواز المناعة الولادية مع أخماج شديدة باكرة بالطفولة وهي لا تؤخذ بالاعتبار هنا. يكون مرضى عوز المناعة المتواسطة بالخلايا معرضين خصوصاً لمتعضيات تعرض بالجدول 108-2. يختلف التواتر النسبي للحدوث حسب السبب المستبطن (مثلاً يكون معقد *المتفطرة الطيرية* مألوفاً بخمج HIV بينما *الليستريا* ليست كذلك)، المنطقة الجغرافية (*المتفطرة السلية* أكثر تكراراً بالبلدان النامية)، مدى تثبيط المناعة (*المتفطرة السلية* اختلاط باكر، بينما معقد *المتفطرة الطيرية* اختلاط متأخر للخمج HIV). لذا مع تثبيط المناعة المتواسطة بالخلايا فإن المتعضيات التي تشكل بشكل مألوف الفلورا الطبيعية كأنواع المبيضات، تعمل كعوامل ممرضة انتهازية خطيرة قادرة على إحداث أخماج متطورة. تنشط الفيروسات والفطور والمفطورات والطفيليات الكامنة لتسبب مرضاً متطوراً موضعياً أو منتشراً. غالباً ما تكون الأعراض العلامات والشذوذات المخبرية الموحية بالتشخيص مخاتلة غير نوعية، هناك اختلاف هام في التظاهرات السريرية المشاهدة بشكل شائع في المرضى الأكفاء مناعياً.

يسبب أحياناً علاج المرض المستبطن المسبب لعوز المناعة أو تطور هذا المرض حالة أكثر شدة ومثبطة معممة وهذه تؤهب بخمج بمتعضيات دقيقة أخرى. مثلاً خلال المعالجة الكيمائية للمفوما، تهيمن الأخماج الجرثومية بشكل أولي. يؤدي تطور المرض أيضاً لعوامل موضعية تدعم أخماجاً جرثومية كتحطم المخاطية وانسداد القصبات بالكتل الورمية، الحالبين، أو السبيل الصفراوي.

وتكون النتيجة ازدياد ملحوظ بالأخماج الجرثومية الشديدة وتجرثم الدم المتأخر في سير أمراض عديدة مترافقة مع مناعة متواسطة بالخلايا ضعيفة.

## اضطراب المناعة الخلطية

إن الاضطرابات المكتسبة في إنتاج الأضداد والمترافقة مع تواتر متزايد للخمج بالبالغين هي عوز مناعة متبدل شائع، ابيضاض دم لمفاوي مزمن، ساركوما لمفية، نقيوم متعدد، متلازمة نفروزية، حروق واسعة، واعتلال الأمعاء المضيع للبروتين. إن حالات ازدياد بروتينات الدم المشابهة تنتمي لهذه المجموعة بسبب التناقصات الثانوية بمستويات الأضداد الوظيفية، قد تؤدي المعالجة السامة للخلايا لتثبيط مناعة مشابهة.

تهيمن الأخماج بالمكورات الرئوية، *المستدميات النزلية*، المكورات العقدية والعنقودية باكراً في سير عوز المناعة الخلطية. عندما يتطور المرض المستبطن نفسه، تصبح الأخماج بالعصيات سلبية الغرام أكثر تواتراً. يسبب علاج الحالة المستبطنة بالسيترو ئيدات القشرية

الجدول 108-1. الحالات المسببة لمناعة متواسطة بالخلايا ضعيفة

**الأمراض الخمجية**
الحصبة
الجدري
فيروس عوز المناعة البشري
الحمى التيفية
التدرن
الجذام
داء النوسجات
**الأمراض الجنينية**
داء هودجكن
اللمفوما
الأورام الصلبة المتقدمة
**اللقاحات**
الحصبة
النكاف
الحصبة الألمانية
**الأدوية**
الستيرو ئيدات القشرية
الأدوية السامة للخلايا
الأدوية المضادة للرفض والأضداد المضادة للمقاويات المستعملة من أجل مرضى زرع الأعضاء
**أسباب أخرى**
حالات نقص المناعة الخلقية
الفرناوية
تبولن الدم
الداء السكري
سوء التغذية
التقدم بالعمر

الجدول 108-2. الأخماج عند المرضى المصابين بمناعة متواسطة بالخلايا مضعفة

**الفيروسات:**
الحماق النطاقي
الحلأ البسيط
الفيروس المضخم للخلايا
فيروس إبشتاين بار
فيروس JC
فيروس الحلأ الإنساني6
فيروس الحلأ الإنساني8
**الجراثيم:**
*الليستريا وحيدة الخلية*
*أنواع السالمونيلا*
*أنواع الليجيونيلا*
*أنواع النوكارديا*
*المتفطرة الدرنية*
*المتفطرة اللا درنية*
**الفطور:**
المرضية: النوسجات، الفطار الكرواني
الرمية: المكورات الخفية، المبيضات، المتكيسة الرئوية الكارينية، أقل شيوعاً، الرشاشيات، الفطور المقترنة.
**الأوالي:**
*البوغيات الخفية الصغيرة*
*الليشمانيا الدونوفانية*
**الديدان:**
*الأسطوانية البرازية.*

والأدوية السامة للخلايا عيوباً إضافية بالمناعة المتواسطة بالخلايا ويوفر تعرضاً للأخماج بمجموعة من المتعضيات المرضة المقدمة بالجدول 108-2.

تكون فعالية الطهو المتبدلة بالحرارة في فقر الدم المنجلي شاذة. يضعف استنزاف المتممة من قبل سدادة الكرية الحمراء طهو أنواع المكورات الرئوية والسالمونيلا ويؤدي لأخماج متكررة بهذه المتعضيات. إن وظيفة الجهاز الشبكي البطاني الضعيفة والناجمة عن بلعمة الكريات الحمراء واللا طحالية الوظيفية قد تؤهب مرضى داء الخلية الجرثومية لأخماج جرثومية خطيرة. إن التأهب للخمج متعلق بالعمر، فعندما يطور الأطفال المصابون بداء الخلية المنجلية أضداد لعديدات السكاريد المحفظية للمكورة الرئوية فإنهم يفقدون تعرضهم الزائد بألف ضعف لأخماج المكورات الرئوية الشديدة.

يؤدي استئصال الطحال لفقد آليات تنظيف وإزالة المتعضيات المطهوة. خلال فترة سنوات قد يعاوض الكبد جزئياً وظيفة الترشيح هذه. يمثل النسيج الطحالي أيضاً مصدراً كبيراً لإنتاج الضد كذلك إنتاج عوامل طاهية أخرى كـ Tuftsin الذي يطهو المكورات العنقودية. ولذلك فإن استئصال الطحال يؤهب لأخماج صاعقة تسببها الجراثيم ذات المحفظة. يجب إعطاء المرضى الذين سيخضعون لاستئصال الطحال أو الذين يعانون من أمراض من المحتمل أن تؤدي إلى لا طحالية وظيفية، لقاحات للمكورات الرئوية *والمستدميات النزلية* نمط b. إن وجود الحمى لدى مرضى اللا طحالية ترفع من توقع وجود الخمج.

## وظيفة العدلات المضعفة

تضعف أمراض عديدة ولادية ومكتسبة وظيفة العدلات. وقد يكون الخلل داخل أو خارج العدلة. يكون الجذب الكيميائي المعيب عاملاً هاماً مؤهباً لأخماج جرثومية متكررة عند مرضى أعواز C3 وَ C5 الولادية (انظر الفصل91). ويتداخل العلاج بالستيرو ئيدات القشرية أيضاً مع الجذب الكيميائي. وفي حين يمكن أن تكون تعداد العدلات الجائلة طبيعية أو مرتفعة لدى المرضى المعالجين بالستيرو ئيدات القشرية فإن هذه الخلايا تكون غير وظيفية لأنها لا تتوضع بشكل طبيعي في موقع الخمج.

تتضمن الحالات الأخرى التي تترافق بضعف وظيفة العدلات عسر تنسج النقي، البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية، المعالجة بالتشعيع، والمعالجة بالأدوية السامة للخلايا. تكون العيوب الداخلية الموروثة بالعدلات نادرة لكنها تزود بإدراك وفهم للآليات القاتلة للجراثيم لهذه الخلايا. إن العدلات عند مرضى الداء الحبيبومي المزمن لا يمكن أن تطور انفجاراً تأكسدياً. تنتج المتعضيات سلبية الكاتالاز بيروكسيد

الهيدروجين كاف لتسهيل قتلها من قبل العدلات بالداء الحبيبومي المزمن من خلال سبيل بيروكسيداز النخاعي. إن المتعضيات المنتجة للكاتالاز مثل المكورات العنقودية، *السراتيا، النوكارديا، والرشاشيات* تكنس بيروكسيد الهيدروجين الذي تنتجه. وبالتالي فإن هذه العوامل الخمجية لا يمكن أن تُقتل بعدلات الداء الحبيبومي المزمن وبالتالي تنتج أخماجاً خطيرة عميقة التوضع ناكسة.

تحدث العيوب الداخلية الأكثر شدة في متلازمة شيدياك-هيغاشي. يكون لدى المرضى حبيبات ضخمة في كرياتهم البيض وتركيب أنبوبي دقيق معيب. تكون النتائج: جذب كيميائي معيب، اندماج بلعمي ليزوزوجي مختل. قتل جرثومي متأخر وأخماج ناكسة. يتم تشخيص هذه المتلازمة النادرة بمساعدة شذوذات النمط الظاهري: يكون المهق جزئي، تصنع القزحية، اعتلالات الأعصاب المحيطية والرأرأة وصفياً.

## قلة العدلات Neutropenia

يعتبر قلة العدلات بين عوامل الخطورة الأكثر أهمية فيما يتعلق بالأخماج الخطيرة في الثوي المثبط. بشكل متواتر، تتواجد تبدلات أخرى في آليات دفاع الثوي بشكل متزامن مع قلة المحببات، تزيد هذه التبدلات من خطر الخمج. عندما يهبط تعداد العدلات لأقل من 500 خلية/ميكرو ليتر، تحدث زيادة مضرة في تواتر وشدة الأخماج. تؤخذ معظم المعلومات المعتمدة من المرضى المصابين بابيضاض دم حاد. مثلاً بدراسة واحدة، ترافقت تعدادات العدلات من 100 إلى 500/ميكرو ليتر بأخماج خلال 35٪ من أيام المشفى، بينما بتعدادات تحت 100/ميكرو ليتر. زادت الأخماج إلى 55٪ من الأيام. لكن عندما تستمر قلة المحببات لأسباب أخرى، فقد تؤدي لخطر مماثل لحدوث الخمج، بمرضى قلة العدلات المزمنة والدورية. تختلف قابلية الخمج عكسياً مع تعداد الوحيدات، تتيح البلعمات وحيدات النوى بعض القدرة المضادة للجراثيم للعدلات المفقودة. تكون قلة العدلات بعد المعالجة الكيماوية لابيضاض دم حاد عميقة ومديدة ومترافقة مع أذية في الحواجز المخاطية ضد الخمج. يصبح المرضى معرضين لمتعضيات موجودة بشكل كلي في البيئة وتكون الفلورا الطبيعية بالشكل الاعتيادي (الجدول 108-3).

## المشاكل التشخيصية في الثوي المثبط

### الارتشاحات الرئوية

يمثل المريض مثبط المناعة المصاب بالارتشاحات الرئوية مشكلة تشخيصية مربكة بشكل خاص. يمكن أن تمثل الارتشاحات الرئوية خمجاً، امتداد للورم مستبطن، نزفاً، اختلاطاً لمعالجة كيميائية، زيادة حمل السوائل، احتشاءاً رئوياً أو اجتماعاً لبعض هذه الحالات. التشخيص النوعي ضروري، ولسوء الحظ، فإن الاختبارات المصلية التشخيصية غير الغازية نادراً ما تكون مساعدة في هذه الحالة، ونستطيع غالباً وضع التشخيص الدقيق بأخذ العينة والفحص المباشر لخزعة من النسيج الرئوي.

الجدول 108-3. العوامل الخامجة التي تسبب الأخماج عند مرضى قلة العدلات بشكل متكرر

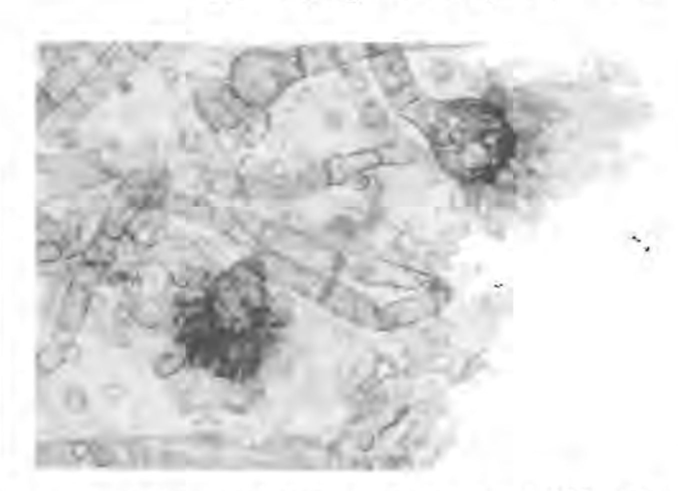
| |
|---|
| الفيروسات |
| الفيروس المضخم للخلايا |
| فيروسات الحلأ |
| الجراثيم |
| *الزوائف الزنجارية* |
| *الكلبسيلا* |
| *السيراتيا* |
| *الايشريشيا الكولونية* |
| *العنقوديات المذهبة* |
| *العنقوديات سلبية الكواغولاز* |
| *الوتديات مجموعة JK* |
| العصيات (الحالة للدم-B) |
| الفطور |
| *المبيضات* |
| *المتكيس الرئوي الكاريني* |
| *الرشاشيات* |
| *الفطور المقترنة* |

تؤثر الحالة السريرية والمظهر الشعاعي للارتشاح الرئوي على النتيجة المحتملة لخزعة الرئة وعلى القرار حول المتابعة. مثلاً، عند مرضى الابيضاض، تكون عادة، الارتشاحات البرانشيمية قبل أو خلال 3 أيام من المعالجة الكيميائية البدئية جرثومية.

يجب أن توجه جهود كبيرة للحصول على عينات قشع كافية لتلوين غرام والزرع من أجل العوامل الممرضة الجرثومية، والمتفطرية، والفطرية. إن تطور التهاب الرئة خلال المعالجة بالصادات يصبح عاملاً مفيداً في تحديد إمكانية المتابعة بإجراء خزعة الرئة.

بالعكس، تكون الارتشاحات المنتشرة الحادثة بعد معالجة الابيضاض الحاد أكثر إيحاءاً بوجود الأخماج الانتهازية. تعتبر *المتكيسة الرئوية الكارينية* سبباً هاماً قابلاً للوقاية والعلاج للارتشاحات المنتشرة وتحدث غالباً بعد علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد أو عند المرضى المصابين بعوز مكتسب في المناعة المتواسطة بالخلايا (انظر الفصل 107). في هذه الحالات، يجب أن يحدد التشخيص بفحص القشع المحرض، بالغسالة القصبية السنخية أو بشكل أقل شيوعاً بالخزعة عبر القصبات. إذا كانت هذه المقاربات التشخيصية غير مساعدة، يمكن البدء بمعالجة تجريبية بالتري ميتوبريم والسولفاميتو كسازول.

يجب أن تكون استطبابات وتوقيت خزعة الرئة، عند الحاجة، مخصصة حسب كل مريض. إن التأخر بإجراء الخزعة ينقص من فرص التأثير على نتيجة المعالجة، حتى لو أظهرت الخزعة مرضاً قابلاً للعلاج بشكل ممكن. يحتاج مرضى نقص الصفيحات و/أو اعتلالات التخثر المتواجدة بشكل متكرر في المرضى المثبطي المناعة إلى تصحيح غالباً لإنقاص خطورة النزف بعد الخزعة.إذا تم اتخاذ القرار بإجراء الخزعة، تكون لدينا خيارات تقنية عديدة متاحة. وقد زودت الخزعة عبر القصبات بالليف الضوئي نتيجة تشخيصية جيدة،



**الشكل 108–1.** الرأس المثمر للرشاشية الدخنية في خزعة رئة. يسبب داء الرشاشيات عادة ارتشاحاً رئوياً حول النقير ممتداً. قد يؤدي الإعطاء السريع للأمفوتريسين B إلى استجابات سريرية جيدة.



**الشكل 108–2.** آفة جلدية عند مريضة عمرها 76 سنة معالجة بالسترو ئيدات القشرية والأدوية السامة للخلايا بالمعالجة ابيضاض دم لمفاوي مزمن. وتتظاهر بارتشاحات رئوية عقدية والتهاب سحايا بالخلايا اللمفية. احتوى السائل المعصور من الآفة على خميرة ذات محفظة تشاهد في محضر الحبر الهندي وتظهر المستخفيات المحدثة بالزرع.

خصوصاً في تقييم الآفات الرئوية المنتشرة بخزعة الرئة المفتوحة نتائج إضافية 50-75٪ في المريض ذي الخزعة عبر القصبات غير المشخصة. ويجب أن تجرى بدون تأخير إذا كانت سرعة تطور المرض لدى المريض تستدعي تشخيصاً عاجلاً. تكون المعالجة الباكرة لمعظم الأخماج الرئوية في الأثوياء مثبطي المناعة، حتى داء الرشاشيات، (الشكل 108-1). مترافقة مع نتيجة إيجابية بشكل بدئي. لكن النتائج طويلة الأمد، تعتمد على تقدم العملية المرضية المستبطنة للمريض.

## الفطار المنتشر

يمثل الفطار المنتشر مشكلة تشخيصية أساسية أخرى عند الثوي مثبط المناعة. تكون الأخماج الفطرية موجودة بعد الوفاة في أكثر من نصف مرضى اللمفوما وابيضاض الدم. لا تُحدد عادة طبيعة الخمج مثل الوفاة. لا يحدد زرع المتعضيات الرمية مثل *المبيضات* من مواضع سطحية الإمراضية. إلا إنه حتى في المرضى المصابين بخمج منتشر، تكون فطور الدم القابلة للكشف عموماً حدثاً متأخراً.

كيف يمكن إذاً لتشخيص الخمج الفطري لأن يحدد باكراً في وقت يكون فيه الخمج قابلاً للشفاء بشكل ممكن؟ يجب أن يبحث الطبيب عن آفات سطحية سهلة المنال للكشط، الرشف أو الخزعة (الشكل 108-2). بسبب انتشار *المبيضات المدارية* آفات جلدية بثرية أو بقعية مفرطة التصبغ تظهر المتعضيات ضمن جدران الأوعية الدموية بالخزعة. يصادف داء المبيضات الكبدي الطحالي بشكل أكثر تكراراً في المرضى المصابين بحمى بعد الشفاء من قلة العدلات. يوحي وجود آفات حبيبية (عين الثور) على التصوير المقطعي المحوسب للكبد والطحال داء المبيضات للكبد والطحال. قد يتواجد مستضد عديد السكاريد الخاص بالمستخفيات في المصل و/أو السائل الدماغي الشوكي في مريض داء المستخفيات المنتشر. إن التشخيص المصلي لفطور أخرى كان عموماً مخيباً للآمال. يحدث داء الرشاشيات الرئوي الحاد الغازي غالباً في مرضى قلة العدلات الشديدة والمديدة واللذين يتظاهرون بحمى وألم صدر جنبي خلال أو بعد المعالجة بالصادات واسعة الطيف. يتطلب التشخيص الدقيق للمرض الغازي الذي تسببه نوع *الرشاشيات* عادة فحص للنسيج المتأثر المحصول عليه بالخزعة.

في غياب الإجراءات التشخيصية المناسبة، غالباً ما تستطب المعالجة التجريبية بالأدوية المضادة للفطور في الثوي مثبط المناعة عندما يكون الشك السريري بالفطار المنتشر ملائماً (أي عند المريض المصاب بقلة عدلات وحمى لأكثر من 3 أيام رغم المعالجة بالصادات واسعة الطيف).

# الوقاية والعلاج للأخماج في مرضى قلة العدلات

## الوقاية

إن الأخماج الجرثومية الحادة وتجرثم الدم الناشئ عن متعضيات مثبطة لفلورا المعي تحدث في مرضى قلة المحببات بشكل متواتر وقد يكون لديهم حمى كتظاهرة وحيدة لديهم. وقد فشلت الصادات الوقائية غير القابلة للامتصاص والعزل الوقائي في صنع أخماج كهذه. قد ينقص التري ميتوبريم-السولفاميتو كسازول والصادات الأخرى المعطاة بشكل وقائي، عدد الأخماج ونوبات تجرثم الدم في بعض مرضى قلة العدلات، بالإضافة لمنع تطور ذات الرئة *بالمتكيسة الرئوية الكارينية*. إلا أن سمية نقي العظم لهذا الدواء وانتقاء العصيات المقاومة جعلاه أقل ملاءمة للاستخدام الواسع كعامل وقائي في مرضى قلة العدلات. الكينولونات مثل السيبروفلو كساسين، قد تكون على الأقل فعالة في منع الأخماج الجرثومية وهي أقل سمية. لكن تفتقد

الكينولونات الفعالية ضد الرئوية الكارينية. وقد ترافقت مع خمج المكورات العقدية الحالة للدمB الشديد في بعض المرضى. الإعطاء الوقائي لأدوية بهدف منع الأخماج الفطرية الجهازية ليس روتينياً لمرضى قلة العدلات، ولكنه يمكن أن يستطب في حالات معينة.

تبقى الإجراءات الصارمة بغسل الأيدي من قبل جميع العاملين في المشفى المقاربة الأفضل الوحيدة لمنع الخمج في مرضى قلة العدلات.

## العلاج

تستطب المعالجة التجريبية بالصادات في مرضى قلة العدلات المحمومين لأن أكثر من الثلثين يكون لديهم خمج مستبطن. يكون انتقاء دوائين بفعالية مضادة للعصيات المعوية سلبية الغرام *والزوائف* ضرورياً عادة (مثل استعمال B-لاكتام المضاد للزوائف والأمينو غليكوزيدات). تكون المعالجة التجريبية الأولية للعنقوديات ضرورية فقط عندما يتواجد اهتمام سريري حول أخماج القثاطر الوعائية أو الجلد أو النسج الرخوة. لقد أصبحت *المكورات العنقودية المذهبة* المقاومة للميتسلين عامل ممرض هام في هذه الحالة السريرية. رغم الاستخدام التجريبي الباكر للصادات. إلا أن النتيجة في مرضى الأخماج الجرثومية تكون سيئة ما لم يتجاوز تعداد العدلات الأولي 500/ميكرو ليتر، يرتفع التعداد خلال العلاج. أو أن العامل المسبب هو متعضية إيجابية الغرام. قد يؤدي العلاج بعوامل محرضة لمستعمرة الخلية المحببة إلى فترة أقصر من قلة العدلات واختلاطات خمجية أقل.

إن الفترة الملائمة للمعالجة المضادة للجراثيم للمرضى المحمومين المصابين بقلة عدلات غير مؤكدة. يستمر أطباء عديدون بإعطاء الصادات حتى تتراجع قلة العدلات. تستطب الإضافة التجريبية للمعالجة المضادة للفطور في المريض المصاب بقلة العدلات الذي يبقى محموماً 3 أيام على الأقل برغم الصادات واسعة الطيف. في هذه الحالة، تكون المقاربة الأفضل غالباً باستمرار الصادات واسعة الطيف لفترة نقص العدلات ما لم يتم تحديد سبب الحمى عند المريض بشكل واضح.

### آفاق مستقبلية

- يمكن أن يؤدي تطوير الأدوية المثبطة للمناعة بآليات عمل جديدة لأخماج سريرية تسببها متعضيات انتهازية مميزة من جديدة.
- مع ازدياد الاستعمال الوقائي للأدوية المضادة للفطور والفيروسات، تحدث زيادة مماثلة في معدل وقوع المقاومة للصادات بين العوامل الممرضة الفيروسية والفطرية.
- هناك أدوية مضادة للفطور عديدة سوف تصبح متاحة للاستعمال خلال السنوات القليلة القادمة.

# الأمــــــراض الخمجيــــــة للمســـــــافرين والأخمـــــــاج بـــــــالديدان والأوالـــــــي

يدرس هذا الفصل التحضير الطبي للمرضى من أجل السفر وراء البحار، بعض الأعراض السريرية الشائعة التي قد تتطور عند عودتهم، وتشخيص ومعالجة الأمراض الطفيلية الشائعة المستوطنة بالولايات المتحدة والخارج.

## تحضير المسافرين

يسافر أكثر من 12 مليون أمريكي للبلدان النامية كل سنة. أحدثت الزيادات الكبيرة بالسفر الدولي، انبعاث الملاريا والأمراض الخمجية الأخرى عبر العالم، والاهتمام الواسع بالأخماج الجديدة والبارزة مثل داء البقرة المجنونة في المملكة المتحدة مواضيع عن وقاية وتدبير المشاكل الصحية عن المسافرين في مكتب كل طبيب.

تعتمد الأخطار المرافقة للسفر الدولي على الجهة المقصودة، مدة الرحلة، الصحية المستبطنة وعمر المسافر، والنشاطات في الخارج. عموماً، لا تتطلب الجهات المقصودة ضمن البلدان الصناعية تحذيرات صحية خاصة. وبالعكس، يمكن أن يتعرض المسافرين للبلدان النامية، خاصة في المنطقة الاستوائية، لأخماج مهددة للحياة تتضمن المواضع الأساسية التي يجب الاهتمام بها في فترة ما قبل السفر اللقاحات، الوقاية من الملاريا، إسهال المسافرين، ومشاكل أخرى يمكن اتقاؤها أو تجنبها. يتم تحديث المعلومات حول المخاطر الصحية في مناطق جغرافية خاصة أسبوعياً ويمكن الحصول عليها من مراكز مكافحة المرض والوقاية فيه (CDC) من خلال منشوراته أو بالاتصال بالخط الساخن للمسافرين الدولي (1-888-232-32991، أو على الموقع www.cdc.gov/travel.com).

## التمنيع

يمكن طلب لقاح الحمى الصفراء من القانون فقط بالنسبة للمسافر الدولي. ويمكن طلب لقاح شلل الأطفال ولقاح التهاب السحايا بالمكورات السحائية أثناء حالات الأوبئة. وتتطلب الرحلات الدينية إلى السعودية العربية لقاح المكورات السحائية. رغم أن بعض اللقاحات لا تعتبر عموماً لقاحات سفر، فقد سمح أمريكيون عديدون بلقاحات روتينية للدفتريا والكزاز لمن كان منقطعاً أو لم يمنع بشكل كامل ضد الحصبة وشلل الأطفال. أخيراً، يُوصى باللقاحات الأخرى بقوة غالباً، حسب نمط ومدة السفر، مع بعض الاستثناءات، يمكن أن تعطى اللقاحات معاً بوقت واحد. قبل التمنيع، يجب أن تؤخذ قصة دقيقة لتحديد حالات التحسس للبيض أو خلايا جنين الدجاج. وتواجه النساء الحوامل والأشخاص مثبطي المناعة بفيروس عوز المناعة البشري (HIV)، الخباثة، أو المعالجة الكيميائية تحديات هامة وخاصة، فمعظم لقاحات الفيروسات الحية غير مستطبة عند هؤلاء المرضى.

### الحمى الصفراء

يكون هذا اللقاح الفيروسي الحي المضعف مؤثراً بشدة ويوصى به في السفر لمناطق جنوب أمريكا وأفريقيا حيث تستوطن الحمى الصفراء. إن اللقاح مؤثر بشكل كبير ويدوم لـ 10 سنوات، لكن يجب أن يعطى في مراكز التلقيح المخصصة.

### الكوليرا

تستوطن الكوليرا في أجزاء من آسيا وأفريقيا، وقد عادت الكوليرا لأمريكا الجنوبية والوسطى حيث تعتبر مشكلة كبيرة للمسافرين. إن اللقاح المتوفر حالياً ليس بفعالية عالية ولا يوصى به للمسافرين إلى المناطق المستوطنة. يكون الإرشاد الصحي حول المصادر المحتملة للانتقال أشد تأثيراً من اللقاح في الوقاية من المرض.

### الحصبة

حوالي 20٪ من طلاب الكليات في السنة الأولى ليس لديهم دليل مصلي على خمج حصبة أولي أو تمنيع ويجب اعتبارهم قابلين للإصابة. يكون الأشخاص الذين لا يملكون سجلاً طبياً للتمنيع المولودين بعد 1956م، ذوي خطورة أكبر للحصبة. أيضاً، فإن التمنيع الوحيد بلقاح الحصبة في الشهر الخامس عشر من العمر قد يسمح بحدوث خمج مفاجئ عند البالغ الصغير. ينصح حالياً بإعطاء لقاح حصبة ثاني بعد عمر 5 سنوات، يجب أن يتلقى المسافرين الدوليين المولودين بعد 1956 والذين لم يتلقوا لقاح معزز بعد الطفولة الباكرة، لقاح معزز لمرة واحدة.

### الكزاز والدفتريا

يعتبر الكزاز مشكلة كلية الوجود في البيئة وهي أكثر شيوعاً في البلدان الاستوائية. يوصى بجرعة معززة خلال السنين الخمسة الماضية. هذا ينقص الحاجة لجرعة كزاز معززة إذا تعرض المسافر لأذية حاملة للكزاز فيما وراء البحار. وضعت هذه التوصية أساساً بسبب عدم التأكد من وجود إبر معقمة بكفاءة في العديد من الأماكن وراء البحار. ويسبب انبعاث الدفتريا المفترض في بلدان الاتحاد السوفيتي السابق وحدوث المرض للمسافرين لهذه المناطق، يجب أن يعطى ذوفان الدفتريا مع ذوفان الكزاز.

### شلل الأطفال

يظل شلل الأطفال مستوطناً في بعض مناطق آسيا وإفريقيا. ومناطق جغرافية محصورة، الانتشار المرافق للقاحات حديثاً الحاصل في جمهورية Dominican والمناطق المجاورة لـ Haiti. تم تلقيح معظم البالغين الصغار على الأقل بـ 4 جرعات من لقاح شلل الأطفال الفموي ثلاثي التكافؤ (OPV). لكن لا يستطيع الكثير من البالغين (أكثر من 18 سنة من العمر) التذكر فيما إذا تلقوا OPV، مثل هؤلاء الأشخاص يجب أن يتلقوا لقاح شلل الأطفال المعطل (IPV). لا ينصح باللقاح الفموي الحي للبالغين الذين لديهم خطورة لحدوث الداء المرافق للقاح لديهم.

### التهاب الكبد A

يعد التهاب الكبد A خطراً كبيراً للمسافرين إلى مناطق ذات مستوى نظافة سيئ، مؤثراً في حوالي 1 من كل 500-1000 مسافر خلال رحلة تستغرق 2-3 أسابيع ببعض المناطق. وفي حد ذاته يكون التهاب الكبد A هو الخمج الأهم الذي يمكن الوقاية منه باللقاح للمسافرين . يجب أن يعطى اللقاح قبل أسبوعين على الأقل من المغادرة، هذا اللقاح آمن ومولد للمناعة. تعطي جرعة واحدة حماية لمدة 1-2 سنة، التعزيز بعد 6 إلى 12شهر مطلوب للحصول على مناعة طويلة مستمرة (>15 سنة).

### التهاب السحايا بالمكورات السحائية

يعد التهاب السحايا بالمكورات السحائية مرضاً واسع الانتشار، لكن لا تكون الحالات بين المسافرين الدوليين متكررة إلا في حال التماس الطويل مع السكان المحليين. ويوصى التلقيح بلقاح عديد السكاريد رباعي التكافؤ (WBS,Y,C,A) في السفر إلى شمال الهند/نيبال، العربية السعودية خلال حج المسلمين وفي مناطق معينة جنوب صحراء إفريقيا ومواقع أخرى حيث تم إصدار تقارير سفر حولها.

### التيفوئيد

يكون المسافرون الأمريكيون الدوليون معرضين لخطر أعظم للإصابة بالتيفوئيد في شبه القارة الهندية، المكسيك، جنوب غرب أمريكا وجنوب الصحراء الإفريقية، يوصى اللقاح عند السفر إلى المناطق المستوطنة حيث يكون التعرض لماء وطعام ملوثين محتمل. ويستطب اللقاح بقوة أيضاً للمسافرين المصابين بفقد الكلوريد، تثبيط مناعي، أو فقر دم منجلي ولهؤلاء الذين يأخذون الصادات واسعة الطيف. كلا اللقاح الفموي (4 محافظ مغلفة فموية تعطى على 7 أيام) واللقاح بالحقن (جرعة واحدة) متاحين، ومتساويين في الفعالية.

### اللقاحات الأخرى

يحتاج بعض المسافرين، بما فيهم المبشرون، الأطباء وعلماء الإنسان اعتباراً خاصاً. يعيش هؤلاء الأشخاص لفترات طويلة في البلدان النامية أو يكون عندهم خطورة خاصة للإصابة بأمراض معدية بشدة. يجب إعطاء الأهمية للتلقيح ضد التهاب الكبد B، التهاب الدماغ اليابانيB، الطاعون، الكلب. وعموماً يجب أن تحال هذه الاستشارات لعيادة مسافرين مؤهلة.

## الوقاية من الملاريا

أن الوقاية من الملاريا مشكلة كبيرة للمسافرين الدوليين بسبب الانتشار العالمي والمتزايد لمقاومة الدواء من قبل الطفيلي. إن الحاجة إلى، كذلك نمط الوقاية يعتمد على التوضع الدقيق ضمن البلد المحدد ما دام خطر الانتقال يكون محلياً. لقد تغيرت الأنظمة الكيميائية الموصى بها بشكل متكرر خلال السنوات القليلة الماضية. وبشكل عام، يجب أن يأخذ المسافرين إلى مناطق توجد فيها ذراري *المتصورة المنجلية* الحساسة للكلوروكين حصراً (أمريكا الوسطى، الكاريبي، شمال أفريقيا و الشرق الأوسط) فوسفات الكلوروكين (300 مغ أساس أو 500مغ ملح) أسبوعين بادئين به قبل أسبوعين من السفر وخلاله وبعد ترك المناطق التي تستوطن بها الملاريا بـ 4 أسابيع. أما المسافرين إلى مناطق تنتشر فيها *المتصورة المنجلية* المقاومة للكلوروكين فيجب أن يأخذوا Mefloquine (Lariam)، (Malaronc) atovaquone/Proguanil، أو doxycycline. تشمل هذه المناطق حالياً جنوب شرق آسيا، وجنوب الصحراء الإفريقية. جنوب أمريكا وجنوب آسيا. يبدأ بـ Mefloquine بـ 250 مغ/الأسبوع بادئين به قبل أسبوع من السفر، خلال السفر، وحتى أربع أسابيع بعدة، وهو فعال وملائم ولكنه يمكن أن يترافق مع تأثيرات جانبية عصبية صغرى (دوام وَ أحلام نشيطة) ونادراً ما يسبب تأثيرات جانبية عصبية مهمة، لا يؤثر النظام المضاد للملاريا بشكل كامل وفعال في ميانمار، ريف تايلاند، أو بعض مناطق شرق أفريقيا حيث تعتبر المقاومة للمفلوكين مشكلة متنامية. يكون Atovaquone/Proguanil وَ doxycycline فعالين في آسيا الجنوبية الشرقية ويمكن أن يستخدم في المناطق لأخرى المقاومة للكوروكين. الـ Atovaquonc/Proguanil جيد التحمل ولكن يجب أن يتم أخذه كل يوم وهو غالي نسبياً. الـ doxycyclini غير غالي، ولكنه يجب أن يُأخذ أيضاً كل يوم ويترافق مع حساسية ضيائية وأحياناً داء المبيضات المهبلي. بسبب هذه الحقائق يجب التأكيد على استخدام الناموسيات، المنخل وطاردات الحشرات، كذلك يجب التأكيد على التشخيص والعلاج السريعين لأي نوبات حموية (الحرارة >102°ف) (39°م) فيما وراء البحار.

## إسهال المسافرين

يصاب بين 20-50٪ من الأشخاص المسافرين للبلدان النامية بإسهال خلال أو بعد فترة قصيرة من رحلتهم. ويكون الخطر أكبر عند السفر للهند، أمريكا اللاتينية، إفريقيا، الشرق الأوسط وجنوب آسيا. إن المدة

الوسطى لنوبة إسهال المسافر 3-6 أيام. تمتد حوالي 10٪ من النوب لأكثر من أسبوع. قد يترافق الإسهال بمغص بطني، غثيان، صداع، حمى منخفضة الدرجة، إقياء أو نفخة. أقل من 5٪ من الأشخاص يكون لديهم حمى أعلى من 101ْف (38ْم) برازات مدماة أو كلا الأمرين. قد لا يحدث عند المسافرين بهذه الأعراض إسهال مسافر بسيط وتجب مراجعتهم الطبيب مباشرة (انظر الفصل 102).

يمكن تجنب الداء الإسهالي (بما فيه الكوليرا) باتخاذ الافتراض بأن كل الماء غير آمن. وتكون السلطات غالباً ملوثة بكيسات الأوالي، ومع أطعمة بائع الشارع، يشكلان أكثر الأطعمة المصادفة من قبل معظم المسافرين خطورة. يجب أن يطهى الطعام جيداً بما فيه اللحم، طعام البحر والخضار. يجب تجنب منتجات اللبن. يمكن استخدام تحت ساليسيلات البزموت (pepto-Bismol) كطريقة وقائية (حبتان لـ 4 مرات باليوم) أو يستخدم لعلاج النوبات الحادة من الإسهال (أونصة كل30 دقيقة لثماني جرعات). ويمكن أن يعطى داي فينوكسيلات (Lomotil) ولوبيراميد (Imodium) بعض الراحة العرضية للإسهال لكن يجب تجنبها إذا كان الإسهال شديداً، تواجدت الحمى أو وجود دم بالبراز. يمكن أخذ تري ميتوبريم-سولفاميتو كسازول، دوكسي سيكلين أو أحد من الكينولونات الحديثة فموياً لـ 3-5 أيام لإنقاص فترة الأعراض وهي فعالة ضد تنوع واسع من الجراثيم الممرضة بما فيها أغلب *الشيغلا* و *السالمونيلا*. لا يوصى عموماً بالصادات الوقائية إلا في الرحلات القصيرة جداً.

## معلومات صحية عامة

تتضمن النشاطات الأخرى الخطرة بشكل محتمل فيما وراء البحار التعرض للكلاب والقطط (الكَلَب)، والمشي بأقدام عارية (داء الأسطوانيات أو الملقوة) ولدغ الحشرات. تنتقل أمراض عديدة، بالإضافة للملاريا، بما فيها داء النوم، والحمى الصفراء عن طريق لدغ الحشرات، الإصرار على تطبيق التدابير المجنبة عندما تكون قابلة للتطبيق، يجب على المسافرين أيضاً الاستمرار باستعمال أحزمة المقعد.

## مشاكل خاصة

### المرأة الحامل

إن اللقاحات الفيروسية الحية مضاد استطباب عند المرأة الحامل وتختلط بشكل كبير بتحضيرات ما قبل السفر. يمكن أن يستخدم الكلوروكين بشكل آمن ومحتمل. يجب عدم التشجيع وبقوة على السفر لمناطق ملاريا مقاومة للكلوروكين. لا يوجد نظام دوائي للوقاية أو علاج الملاريا المقاومة للكلوروكين آمن في المرأة الحامل. وتعتبر الملاريا خلال الحمل حالة طبية إسعافية للأم والجنين.

### متلازمة عوز المناعة المكتسب

تمنع بلدان عديدة، بما فيها الولايات المتحدة، دخول مرضى عوز المناعة المكتسب (AIDS). ويُطلب اختبار HIV المصلي في بلدان عديدة لكل المسافرين الطالبين لتأشيرة دخول لأكثر من 3 شهور، الأمر الذي يتطلب توثيقاً مكتبياً جيداً سلفاً قبل السفر. يحتاج مرضى الخمج بـ HIV تحضيراً خاصاً قبل السفر للبلدان النامية بسبب قابليتهم الزائدة لأمراض معينة (خمج المكورة الرئوية، التدرن).

يهتم معظم المسافرين الدوليين لخطورة اكتساب الإيدز خلال السفر. يتركز معظم الاهتمام على الدم غير المختبر أو الإبر غير المعقمة، والتي قد تستخدم بالإسعاف.

إن مسائل الخمج بـ HIV والأمراض الأخرى المتنقلة عبر الجنس يجب أن تناقش، خصوصاً مع الشباب، والبالغين الفعالين جنسياً. عموماً يوجد حالياً لدى مستشفيات قليلة في كل البلدان تقريباً المترددة عليها من قبل السياح إبر معقمة ويتم فحص مخزون الدم فيها.

## المسافر العائد

باستثناء اختبار الجلد لتحري التدرن، لا يحتاج المسافر العائد اللاعرضي لفحص مراقبة. المشاكل السريرية التي تنشأ غالباً أكثر بالمسافرين حالاً بعد العودة هي الحمى والإسهال بينما تكون كثرة الحمضات السبب الأشيع للإحالة المتأخرة. الحمى هي الأهم، لأن التأخير في تشخيص الملاريا *بالمتصورة المنجلية* يكون مميت غالباً. يجب أن توجه الحمى الانتباه للملاريا حتى يثبت غير ذلك عند المسافرين العائدين من بلدان مستوطن فيه الملاريا حتى لو استمروا بتناول الأدوية الوقائية. من المهم معرفة نوع الملاريا بلطاخة دم، لأن ذلك يؤثر بالمعالجة. تعالج *المتصورة المنجلية* الحساسة للكوروكين بـ 1غ من الكلوروكين المعطى فموياً، متبوعاً بـ 500مغ بعد 24-48 ساعة. من أجل *المتصورة البيضوية والنشيطة* (الحساسة للكلوروكين أيضاً) يتبع هذا النظام بالبريماكين يومياً لـ 14 يوم لاستئصال الأشكال الكبدية. تعالج *المتصورات المنجلية* المقاومة، بسلفات الكينين، 650 مغ تعطى فموياً كل 8 ساعات لثلاثة أيام، مع الدوكي سيكلين، 100مغ فموياً مرتان يومياً لسبعة أيَّام. تستعمل مركبات Artemisinin في أجزاء عديدة من العالم لمعالجة الملاريا المقاومة للكلوروكين، ويمكن أن تترافق مع معدل عالي من النكس. يجب إدخال كل المرضى ذوي الخمج المقاوم المشكوك به إلى المشفى. إذا لم تكن الملاريا سبب الحمى، يجب التفكير بحمى الضنك، التدرن، الحمى التيفية، والخراجة الكبدية الزحارية.

إسهال المسافرين غير المستجيب للصادات التجريبية والمستمر حتى يعود المسافر للوطن يمثل غالباً داء الجيارديا. يكون إجراء ثلاث لطاخات براز للبحث عن البيوض والطفليات وزرع براز أمراً مسوغاً. لسوء الحظ، يمكن الفشل في تشخيص *الجيارديا لامبليا* في أكثر من ثلث الحالات حتى بعد إجراء هذا العمل. يكون تقييم مستضد *الجيارديا* في البراز بالمقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم Elisa أكثر حساسية. إذا كان الشك السريري عالياً، يكون شوط تجريبي من الميترو نيدازول (500مغ فموياً ثلاث مرات باليوم لسبعة أيام) عادة مسوغاً. يجب التفكير ملياً بالجراثيم المقاومة للصادات، الأميبيات، عدم تحمل اللاكتوز المؤقت، فرط النمو الجرثومي والذرب الإستوائي.

تتظاهر فرط الإيوزينيات في مسافر عائد لأسابيع أو أشهر بعد السفر. يكون سببه عادة أحد أخماج الديدان المختلفة. يستطب فحص

ارتشاحات رئوية مؤقتة مع فرط حمضات خلال طور الهجرة النسيجية للخمج. يمكن أن يسبب خمج الأسكاريس الشديد انسداداً معوياً أو صفراوياً أو بنكرياسياً. ويمكن أن يترافق خمج الديدان الشصية مع عوز الحديد. يوضع التشخيص بناء على فحص البراز لتحري البيوض والطفيليات. يمكن القضاء على كل من هذه الديدان بالمعالجة المضادة للديدان المناسبة مثل الميبندازول 100مغ فموياً مرتين يومياً لمدة 3 أيّام.

## أخماج الديدان الشائعة بين المسافرين والمهاجرين

### داء الأسطوانيات

تعد *الأسطوانيات البرازية* سبباً شائعاً لكثرة الحمضيات بين المسافرين لمدة طويلة العائدين والمهاجرين، وخاصة القادمين من جنوب شرق آسيا (راجع الجدول 109-2). يمكن أن يستمر الخمج لسنوات، والعديد من الرجال الذين قضوا حذفهم في المسرح الباسيفيكي خلال الحرب الثانية أو في فيتنام ما يزالون يعانون من الخمج. *الأسطوانية البرازية* فريدة من نوعها من حيث قدرتها على إكمال دورة حياتها في المضيف وإحداثها خمج مستمر. وعلى الرغم من أن الخمج يكون عادة عرضي إلى أنه يمكن أن يسبب إسهالاً وألماً بطنياً وسوء امتصاص. يمكن أن تسبب هذه الدورة خمجاً منتشراً مهدداً للحياة لدى مضعفي المناعة بسبب المعالجة الكيماوية أو السيترو ئيدات أو المصابين بخمج الـ HIV. يمكن وضع التشخيص بفحص البراز ولكنها تعد تقنية غير حساسة جداً، تكون المعالجة بالتيابندازول 2.5 مغ/كغ ( حد أقصى 3غ/يوم) فموياً مرتين يومياً لمدة يومين شافية في أكثر من 90٪ من الأثوياء المضعفين مناعياً، الايفرمكتين (200 ميكرو غرام/كغ/اليوم) يمكن أن يكون أكثر فعالية وتفضل في الأثوياء المضعفين مناعياً.

### داء المنشقات

تعتبر *المنشقات المانسونية* (أفريقيا، أمريكا الجنوبية، ومنطقة الكاريبي) *والمنشقات اليابانية* (الفلبين، الصين، اندونسيا) *والمنشقات الميكونفية* (كمبوديا، لاوس، فيتنام، الأسباب الأكثر شيوعاً للضخامة الكبدية الطحالية في العالم (راجع الجدول 109-2). يمكن أن يؤدي الخمج المزمن إلى تليف كبدي حول بابي وانسداد في الجريان الدموي البابي ودوالي مريئية نازفة. وغالباً ما يُخطأ في تشخيص هذه الحالة في الولايات المتحدة ويشخص على أنه التهاب كبد بائي أو إصابة كبدية كحولية. تدل الضخامة الكبدية على صحة التشخيص بعكس الكبد الصغير الضامر في التشمع الكحولي. تسبب *المنشقات الدموية* (أفريقيا) غالباً بيلة دموية وتؤدي إلى انسداد بولي. يوضع التشخيص بفحص البراز أو البول لتحري البيوض أو الطفليات. البرازيكانيتل هو الدواء المختار.

### داء الخيطيات اللمفية (الفيلاريا)

تسبب *الفخرية البنكروفتية والبروجيا الماليزية* داء الفيل في المناطق المدارية (راجع الجدول 109-2). يمكن أن يتظاهر المرضى بالتهاب عقد لمفية حاد أو كثرة الحمضات اللا عرضية. يمكن أن يكون لدى بعض المرضى أحياناً أعراض رئوية وارتشاحات وكثرة حمضات واضحة (داءكثرة الحمضات الرئوي المداري). يوضع التشخيص برؤية الخيطيات الدقيقة في العينات الدموية المأخوذة في منتصف الليل. تتألف المعالجة حالياً من جرعة فموية وحيدة من الايفرمكتين 100-400 ميكرو غرام/كغ.

### داء اللوالوا

تعد دودة العين مستوطنة في أفريقيا الغربية والمركزية (الجدول 109-2). يتظاهر المرضى بتورمات تحت جلدية حاكة عابرة. كما أن كثرة الحمضات تكون شائعة. غالباً ما يختلط التشخيص في الولايات المتحدة ولعدة سنوات مع الشري المزمن. في عدد قليل جداً من المرضى يمكن إظهار ما يعطي هذه الدودة أسمها. يتم الشك بالتشخيص عموماً بناء على الأسس السريرية، ويتأكد التشخيص بالخزعة. يمكن أن يعالج داء اللوالوا بـ dicthyl carbamazine.

### داء عمى الأنهار

يحدث خمج *كلابية الذنب الملتوية* في أفريقيا الغربية والمركزية بالإضافة إلى أمريكا الجنوبية والمركزية (راجع الجدول 109-2). على الرغم من أن معظم التظاهرات الشديدة تحدث في العين إلا أن معظم التظاهرات السريرية الشائعة في الولايات المتحدة تكون التهاب الجلد الحاك الناكس. يمكن وضع التشخيص بالفحص المباشر للقصاصات الجلدية بحثاً عن الخيطيات الدقيقة، كما يوجد اختبار مصلي نوعي أيضاً. يعد الايفرمكتين 150 ملغ/كغ فموياً جرعة وحيدة هو الدواء الأساسي في المعالجة. يجب إعادة إعطاء لايفرمكتين بعد 6 أشهر وذلك بهدف كبت الخيطيات الدقيقة الجلدية والعينية.

### داء متفرع الخصى

تعتبر دودة الكبد الصينية، *متفرع الخصى الصينية*، هامة التشخيص لدى المهاجرين الآسيويين. يمكن أن تختلط الأعراض مع أعراض أمراض السبيل الصفراوي. وإذا لم يعالج هذا الخمج فإنه يمكن أن يؤدي إلى كارسينوما في الطرق الصفراوية. يكون البرازيكوانتيل شافياً.

### داء الكيسات المذنبة

إن الشكل اليرقي الغازي للشريطية الخنزيرية هو السبب الأشيع للنوبات في العالم إضافة إلى أنه شائع في البالغين الشباب في لوس آنجلوس وخاصة المهاجرين من المكسيك. يتظاهر المرضى نموذجياً ببدء حديث للنوبات أو الصداع الشديد. تعد الآفة المفردة زائدة الكثافة بالتصوير الطبقي المحوري مميزة. يمكن تأكيد التشخيص بالمقايسة المناعية للطخة باستخدام عينة من الدم المحيطي. يكون البرازيكوانتيل (50 مغ/كغ/يوم في جرعات مقسمة لمدة 15 يوم) أو الألبندازول (لمدة 30 يوماً وتكون الجرعة بحسب الوزن: >60 كغ، 400 مغ فموياً مرتين يومياً) شافياً لكن قد يؤهب لحدوث وذمة دماغية بؤرية ونوبات بسبب قتل الكيسات المذنبة الأخرى ضمن السائل الدماغي الشوكي. يجب استشارة خبير قبل المعالجة.

### الشريطيات المعوية

تخمج ثلاث ديدان شريطية معوية البشر بشكل شائع: *الشريطية العزلاء* من لحم البقر النيء *والشريطية المسلحة* من لحم الخنزير النيء، *والعوساء العريضة* من السمك النيء. يكون معظم الأفراد لا عرضيين إلا آن *الشريطية المسلحة* قد تسبب أمراض غازية (داء الكيسات المذنبة) إذا ابتلعت بيضة الدودة البالغة من قبل البشر. تترافق *العوساء العريضة* مع عوز فيتامين B12. يتم معالجة هذه الديدان الثلاثة بالبرازيكونتيل.

### الداء العداري

يتظاهر الداء العداري بشكل شائع على شكل كتلة كبد كيسية عند المهاجرين من بلدان مربية للأغنام في العالم. إن التشخيص المبكر ضروري لأن تمزق الكيسة يمكن آن يؤدي إلى انتشار الإصابة. يشك بالتشخيص غالباً من مظهر الكيسة (جدار متكلس ورمل عداري مرتبط به) في التصوير الطبقي المحوري للبطن. يمكن أن تكون المصليات مفيدة لكنها قد تكون سلبية إذا لم تتسرب الكيسة حالياً يعد الاستئصال الجراحي للكيسة مع عدم ثقبها وتسريب محتوياتها هو المعالجة الرئيسية.

## آفاق مستقبلية

- سوف تستمر خطط معالجة الملاريا بالتطور في الاستجابة للأنماط المقاومة للدواء.
- لم تشاهد مقاومة دوائية مهمة في الديدان، ولكن يزداد دعم مراقبة تطور مراقبة تطور المقاومة.
- يمكن أن تختلط المقاومة المضادة للأحياء الدقيقة بين العوامل الممرضة المعوية بتدبير إسهال المسافرين.
- من المحتمل أن يزداد انتشار الأخماج الفيروسية المقدمة بناقل Vector-borne مثل حمى الضنك خلال العقد القادم.




110- الإرهاب الحيوي.

# الإرهـــــاب الحيـــــوي

الارهاب الحيوي يعود إلى انتباه الأطباء في الأيام التي تلت هجمات مبنى التجارة العالمي البنتغون في 11 سبتمبر 2001 وذلك قبل شهرين تشخيص أولى حالات الجمرة الخبيثة الاستنشاقية وبعد أكثر من 50 سنة على تشخيصها في الولايات المتحدة وذلك عندما دخل شخص مستشفى ومات بسرعة في فلوريدا. وبعد ذلك سجلت في نيويورك حالات من الجمرة الخبيثة الجلدية والاستنشاقية وكذلك في نيوجرسي ونيرجينيا وواشطن. لقد كان اهتمام الأمم متراكزاً في أنماط الجمرة الخبيثة والخدمة البريدية في الولايات المتحدة وأقنعة الغاز القادات والصادات الحيوية بالإضافة إلى الاهتمام بالارهاب الحيوي.

لقد كانت القوات العسكرية مهتمة وبشكل دائم بالأسلحة البيولوجية. وكان الموظفون الحكوميون وموظفوا الصحة العامة وبعض أطباء الأمراض السارية مهتمين بمواضيع الأسلحة الحيوية على مدى السنوات الأخيرة. لكن عددا ضمن المظاهر والتجارب أظهرت نقصاً في فهم الآليات الإمراضية والعلاجات المحتملة للجائحات المحدثة من قبل هذه المتعضيات وذلك لدى جزء من الأطباء المارسين. هنالك حاجة لتسليط الضوء على الإرهاب الحيوي إن الأخصائيين الصحيين غير معتادين على المرض المسبب بهذه العضويات الحيوية لأنها لا تحدث دائماً أو تحدث بشكل نادر في الطبيعة هؤلاء في الدرجة الأولى هم من موظفي الطوارئ أو أطباء العناية الاولية أو أطباء أطفال أو المرضية أكثر مما هم خبراء في مراكز التحكم والوقاية من المرض أو حتى موظفي الصحة العامة ومسؤولين عسكريين. الغاية الأساسية من هذا البحث هو الرقي بالمعرفة حول هذه المقبضات المصممة كأسلحة للإرهاب.

## التعريف والتصنيف

الإرهاب الحيوي هو الاستخدام غير الواعي للمتعضيات الحيوية لإحداث المرض في الإنسان أو الحيوان وذلك بهدف الارهاب. المتعضيات نستطيع إحداث المرض إما بإحداث الخمج النوعي بالمتعضية أو بواسطة السموم المنتجة من الكائنات المجهرية اعتماداً على الجرثوم أو الذيفان ينتج مرض ربما يكون معدياً أو لا.

إن مراكز التحكم بالأمراض والوقاية منها (CDC) قد صنفت متعضيات الإرهاب الحيوي إلى ثلاثة أصناف في الجدول (110-1) الصنف A ويتضمن المتعضيات التي يستطيع وبسهولة أن تصل للإنسان وتسبب للإنسان معدلاً عالياً من الوفيات واللامراضيات هذه هي المتعضيات التي اعتبرت وقوة أسحلة بيولوجية تقود إلى رعب وضرر اجتماعي وأصبحت الحلقة الشاغر لأخصائيي الصحة العامة في حلقات الإرهاب الحيوي. تتضمن هذه المتعضيات الجمرة الخبيثة، الجدري، الطاعون، الحمى التولاريمية والحمات الفيروسية النزفية. الصنف ب (الجدول 110-1) ومتعضياته سهلة الانتقال نوعاً ما. مع إمراضية ومعدل إماتة متوسطين. هذه العضويات ليست معروفة جيداً. ومركز التحكم والوقاية (CPC) يعتبر أن تحسين الوعي والمراقبة هو أمر مطلوب.

إضافة لذلك فإن هنالك عضيات تترافق مع الماء الملوث أو الطعام الملوث يمكن أن تصنف في الصنف ب. الصنف ج يتضمن العوامل المرضة التي ظهرت بأنها صممت كأسلحة حيوية قادرة على التأثير في الصحة العامة الأسلحة الكيماوية جدول (110-1) قد قُسمت من قبل (CDC) إلى عضيات دموية أو رئوية وعصبية ومسببة للإقياء. ومسببة للاضطراب والمتعضيات السالة للفعالية. إن موقع (CDC) للإرهاب الحيوي يزود أيضاً بمواقع تعطي معلومات عن الحالات الطارئة الشائعة هذا التصنيف إلى أسلحة إشعاعية وكيماوية وحيوية هو غير جوهري. إن المواقع الالكترونية للمكاتب الفيدرالية أو الجامعات هي المصادر الأهم للتزويد بالمعلومات الحية في حال حدوث هجمات إرهابية. أو حتى الكتب في الصحف.

## التاريخ

الحروب البيولوجية هي جزء من تاريخ الحروب يقول المؤرخون أن الجيش الروماني كان قد سمم آبار الأعداء لإيقاف حملاتهم العسكرية. في الحصار التتري ليافا في العصور الوسطى تم استخدام الجثث التي ماتت على إثر الإصابة المدنية، وقامت البراغيث بدون الناقل لليرسينية الطاعونية. في القرن العشرين. ساهمت القوات الألمانية واليابانية في انتشار الأسلحة البيولوجية قبل وخلال الحربين العالميتين الأولى والثانية. بدأت الولايات المتحدة في تصنيع الأسلحة البيولوجية عن طريق (فورت ديتركيك). ماريلاند. في عام 1942 ثم فيما بعد عن طريق (بين بلوف) (أركانساس) أنهت الترسانة كل الجهود الكبيرة في مجال الحروب البيولوجية وذلك قبل عهد الرئيس نيكسون عام 1969 (العضيات المجهرية) وعام 1970 (السموم). بعد الانتهاء من ذلك كان المعهد الطبي الايركسي لأبحاث الأخماج (VSARIID) قد بدأ وعن طريق (فورت ديتريك) في البحث المتواصل عن طريق للدفاع ضد الأسلحة البيولوجية. كان للاتحاد السوفييتي عدة مواقع لإنتاج الأسلحة البيلوجية حتى بعد التوقيع على معاهدة منع انتشار الأسلحة البيولوجية لقد كشف بأن 55.000 عامل في 6 مواقع منفصلة كانوا يعملون في إنتاج الأسلحة البيولوجية تحت اسم (التصنيع الحيوي).

أن التحرير غير المقصود لعدد دقيق نسبياً من الأبواغ في مركز انتاج الأسلحة البيولوجية في (سفيردلونست) تسبب في حدوث الجمرة

**الجدول 110-1. الأسلحة الحيوية الكيماوية**

| | |
|---|---|
| **. الأسلحة الحيوية** | **الخردل** |
| ***. الصنف A*** | **الدم (العوامل الرثوية)** |
| **. الجمرة (عصيات الجمرة)** | **الزرنيخ** |
| **. الوشيقيات (ذيفان المطثيات الوشيقية)** | **السيانيد** |
| **. الطاعون (اليرسينية الطاعونية)** | **أكسيد الآزوت** |
| **. الجدري (فيروس الجدري)** | **الكلورين** |
| **. التولاريميا (الفرنسيلا التولاريمية)** | **الفوسجين** |
| **. الحمى الفيروسية النزفية (الايبيولا، ماربوغ، لاسا...)** | **دي فوسجين** |
| ***. الصنف B*** | **بيرفلوروويزوبوتلين** |
| **. داء البروسيلا (البروسيلا النوعية** | **الفوسفور الأحمر** |
| **. ذيفان السيلون . المطثيات الحاطمة** | **ثلاثي أكسيد الكبريت . حمض كلور الكبريت** |
| **. الرعام (البورخولديا مالاي)** | **رباعي كلور الزئبق** |
| **. شبيه الرعام (اليورخولديا مالاي الكاذبة)** | **العوامل العصبية** |
| **. الحمى Q (الكوكسيلا البورنتية)** | **سارين** |
| **. سم الخروع . حبات الخروع** | **سدمان** |
| **. الذيفان المعوي B . العنقوديات المذهبة** | **تابون** |
| **. حمى التيفوس (الركتسيا البروفكسية)** | **GF** |
| **. التهاب الدماغ الفيروسي (الخيلية الفزديلية الخلية الشرقية، الخيلية الغربية)** | **GE** |
| **. سلامة المياه (ضمان الهيضة، المبوغات ال؟؟** | **VX** |
| **. سلامة الطعام . السالمونيلا . الايشيريشا كولي 0.57 :III** | **VM** |
| **. الشيغلا الزحارية** | **VG** |
| ***الصنف C*** | **غاز Y** |
| **فيروسات النيفا** | |
| **فيروسات الهانتا** | |
| **الأسلحة الكيماوية** | |
| ***المنفطات*** | |
| **الخردل المقطر** | |
| **الخردل النتروجيني** | |
| **أكسيد الفوسمجين** | ***أخرى*** |
| **ثائي كلوراتيل الزرنيخ** | **العوامل المقيئة** |
| **ثائي كلورميل الزرنيخ** | **العوامل المسببة للاضطراب** |
| **ثائي كلورفنيل الزرنيخ** | **عوامل عدم التمكن** |

الخبيثة في الكائنات البشرية والحيوانات خلال الشهرين التاليين لحدوث ذلك. وتسبب في حدوث متوقع لمئة حالة وفاة إضافة لـ 250 حالة إصابة. إن العراق هو إحدى الدول التي تعتبر مالكة لبرنامج إنتاج الأسلحة حيوية حديث. ما بين عام 1985 ونهاية عملية عاصفة الصحراء في حرب الخليج، طور العراق الجمرة الخبيثة والسموم. وذلك للاستخدام الحزبي. في عام 1990 أنتجت نحو 200 مضخة محتوية النصف من السموم والربع من الجمرة. ثم شراء أجهزة تمييز للمبيدات الحشرية قادرة على إنتاج مرشات للاستخدام في الحروب البيولوجية. لا توجد هنالك أي دليل على أن هذه الأسلحة كانت قد استخدمت في الحرب العراقية الإيرانية.

إن انتشار الجمرة الخبيثة في الولايات المتحدة في نهاية عام 2001 إلى موظفي أجهزة الإعلام والموظفين المتمرسين متضمنة عاملي البريد، كان ايقاظاً مدهشاً للمجتمع على مدى الرعب الكبير المرافق للحروب والأسلحة البيولوجية. هذه المتعضيات هي وبشكل واضح أسلحة دمار شامل. لقد كان متوقعاً بأن تحرير 100 كغ م الجمرة سوف يقود إلى موت أكثر من 3 ملايين إنسان. هذا الرقم مماثل لرقم الذي يسبب انفجار قنبلة هدروجينية وذلك إذا تم نشرها في جوار منطقة مأهولة رئيسية. لقد توقع إيقاف مقتل 62.000 شخص في حال تم نشر 5 باوندات (2.27 كغ من مسحوق الجمرة في سانت لويس، مقارنة مع 2 أو 3 غرامات يتوقع أنه تم إرسالها في عام 201. على أي حال هذه المتعضيات تم تسميتها كأسلحة للدمار الشامل. فقط 22 حالة مشبوهة أو مؤكدة ثم اكتشافها، لكن الأدلة كانت قد شلت بكاملها في تلك الحادثة. لقد تم التأكيد على أن الغاية من أحداث المرض بالمتعضيات غير المرنية هو إلى حد بعيد إرهاب المجتمع وأشعار الناس بالخوف والغضب والتفكير الخيالي في موضوع الأحياء الدقيقة، والخوف من العدوى، والخوف من الأجانب، الذكر، والعزلة الاجتماعية، واليأس، واحباط المعنويات. وكلها نتائج لأعمال إرهابية كهذه.

الجدول 110-2.

www1.umn.edu/cidrap/—University of Minnesota through the Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP)
bioterrorism.slu.edu—Study of Bioterrorism and Emerging Infections; Saint Louis University, School of Public Health
www.hopkins-biodefense.org/—Johns Hopkins Center for Civilian Biodefense Strategies
www.bt.cdc.gov/—CDC's Bioterrorism Preparedness and Response Network
www.usamriid.army.mil/—U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Maryland
www.whitehouse.gov/homeland/—Department of Homeland Security
www.geis.ha.osd.mil/—DOD Global Emerging Infections Surveillance and Response System
www.cbiac.apgea.army.mil/—Chemical and Biological Defense Information Analysis Center (CBIAC)
www.state.gov/s/ct/—Interagency Working Group on Counterterrorism and the State Department's terrorism task forces
www.idsociety.org/BT/ToC.htm—Collaboration between Infectious Diseases Society of America and the CIDRAP
www.acponline.org/bioterro/—American College of Physicians/American Society of Internal Medicine (ACP/ASIM)
www.stimson.org—Henry L. Stimson Center, an independent, nonprofit, public institute on security issues
www.homelanddefense.org/—Analytical Services, Inc. Homeland Defense (ANSER), nonprofit research center since 1958
www.naccho.org/PROJECT63.cfm—Collaboration between CDC and National Association of Country and City Health Officials
www.nlm.nih.gov/medlineplus/biologicalandchemicalweapons.html—Latest news and information on biologic and chemical weapons
www.emergency.com/cntrterr.htm—"Counter-Terrorism Archive," sponsored by the Emergency Response and Research Institute (ERRI)
telemedicine.org/BioWar/biologic.htm—Document to dispel mystery of bioterrorist activities by the history and origins of biologic weapons
www.homelanddefense.org/J3WMDHandbook.pdf—Preparation for and response to weapons of mass destruction (WMD) incidents
www.foodsafety.gov/~fsg/bioterr.html—Gateway to food safety information from USDA, the CDC, and the Canadian Food Inspection Agency
www.apic.org/bioterror/—Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)
www.bt.cdc.gov/radiological.asp—Information from the Radiation Emergency Assistance Center
www.who.int/peh/Radiation/radaccidents.htm—WHO coordinated response to major nuclear and radiation emergencies
www.who.int/pcs/—The International Programme on Chemical Safety (IPCS)
www.usps.com/news/2001/press/mailsecurity/pr01_ishandbk_print.htm—Comprehensive and effective mail room security program
www.nbc-med.org/SiteContent/HomePage/WhatsNew/MedAspects/contents.html—Surgeon General with experts; 700 pages of clinical information on biologic and chemical warfare

## العوامل الحيوية

### الجمرة:

عصيات الجمرة، سميت كذلك لمظهرها في عينة مأخوذة من خزعة جلدية من الخشكرية السوداء (في اليونانية من الفحم). الآهلة العضوية تتكون على شكل أبواغ في التراب والذي يقوم بدور مخزن للعامل يخمج الإنسان بعد التأمل مع التربة أو الحيوانات (مخلفاتها) والتي تكون حاملة للعضوية المرضة. الشكل الجلدي هو الشائع، ويشكل 95٪ من الحالات، بعد فترة حضانة تتراوح بين 1-7 أيام، تظهر عقيدة صغيرة تتطور إلى قرحة، الوذمة والاحمرار تحيط بالقرحة، والتي تتطور إلى خشكرية سوداء تجف بعد ذلك وتسقط في ظرف 1-2 أسبوع هذا الشكل، هذا الشكل ليس قاتلاً كما الأشكال الأخرى، يستجيب لمضادات الجراثيم. الجمرة المعوية المعدية نادرة جداً وتأتي بعد أكل اللحم المصاب التطور إلى إنتان دم هو حالة شائعة على ما يبدو وبمعدل وفيات عال جداً. الجمرة الاستنشاقية تلي استنشاق الأبواغ وفترة الحضانة ربما تكون أطول (>60 يوم) أكثر من الشكل الجلدي. الأعراض تشمل حمى، توعك، الألم العضلي، ضغط تحت القصن عدم ارتياح. مع تطور حمة عالية، ضيق نفس، زرقة ومن ثم صدمة ثم الموت. التهاب السحايا النزفي وانصباب الجنب هي أيضاً شائعة في هذه المرحلة. إن الآلية الإمراضية للجمرة تتضمن استنشاق أو ابتلاع الابواغ من خلال البالعات الكبيرة ثم يلي ذلك تبوغ إلى متعضيات تتزرع في العقد اللمفاوية في مكان الإصابة البدئي.

الذيفانات هي ذيفانات قاتلة وعومل تسبب الوذمة وتؤدي إلى الموت هذا الذيفانهو سبب المعطيات المرضية وهو سبب الوفيات العالي على الرغم من المعالجة الفعالية. إن العلاج الأساسي للجمرة هو البنسلين ولكن بسبب إنتاج المتعضيات لا بيتالاكتاماز فإن كل من الدوكسي سيكلين والكينولون (فلوكساسين) هي الآن من معالجات الخط الأول.

بسبب الميل للمقاومة، فإن الـ CDC أوصت باستخدام اثنين أو ثلاث من الصادات الفعالة في علاج حالات الجمرة الاستنشاقية الحديثة. كلما كانت المعالجة أبكر، فإنه ستكون الحساسية للصادات أكبر، لأن المعطيات المتأخرة تعود لإنتاج الذيفان أكثر من الحساسية لوجود المتعضية. لكل من السيبروفلوكساستين والدوكسي سيكلين

تستخدم لمدة 60 يوم في المعالجة الوقائية قبل التعرض. السلطات الفيدرالية توجّه أي المجموعات يتوجب عليها الخضوع لمثل هذه المعالجات الوقائية. إنّ التعنيد (المقاومة) المتزايد للجراثيم كنتيجة للاستخدام العشوائي للصادات، كتأثير مضاد للصادات، هو عامل كافي لعدم إجراء المعالجة الوقائية في حال لم يتم التأكد من حصول الخمج الفعلي.

في منتصف عام 2002، كان اللقاح البشري الوحيد للجمرة هو الناتج جهد خفيف. وهو ليس متوفراً للمجتمع بأكمله، استعملت القوات الأمريكية اللقاح، هنالك خلاف حول سلامة وكفاءة هذه اللقاح. لقد أظهر اللقاح حماية ضد المرض الجلدي وربما الاستنشاقي. إن برنامج تلقيح فعال جداً يستخدم في الأماكن الزراعية.

## الجدري

إن آحد العضويات المرعبة والذي أعتبر مرشحاً لأن يصبح سلاحاً حيوياً هو فيروسي الجدري لأن له معدل إماته يقدر بـ 30٪ (يرتفع إلى 100٪ في أنواع محددة من الفيروس). ويسبب انتشاره من شخص لأخر. عامل آخر ساهم في زيادة الخوف من الجدري هو تعلق الجدري بأحد أهم الإنجازات الصحية العالمية في القرن العشرين وهو: أن العضوية عُزلت كمصدر للخمج في عام 1970 بعد تلقيح عالمي واسع.. إن جهود الغرلكانت ناجمة لأن للجدري نمط مصلي وحيد وثابت، ولا يصاب به إلاّ الأثوياء البشريون(لا تصاب الحيوانات به): عوامل أخرى تتضمن الملاحظة بأن فرط التحسس المتأخر حدث بإعطاء اللقاح، لذلك حتى الأشخاص المتعرضين يمكن أن تتم حمايتهم إذا تم تلقيحهم باكراً. حقيقة آن المرض يمكن تمييزه بسهولة سريرياً جعلت الأشخاص المعرضين يمكن تمنيعهم لاحقاً، ونقص الحالات الحاملة للمرض أو تحت السريرية للجدري. وبسبب هذا النجاح في جهود استئصال الجدري فإن التشخيص لأي حالة في أيامنا هذه هو تقريباً غائب لأن الحالات لم تعد ترى في العالم منذ عام 198. أخيراً، فإن الخوف من الجدري كسلاح حيوي تم إعلانها في تقارير لنقص في لقاح الجدري. حتى شهر أيلول عام 2001 تم تخزين 10 مليون جرعة لقاح فقط في الولايات المتحدة. الاختبار المماثل المعروف بـ (الشتاء الأسود) أعطى نتائج وبائية كارثية كاذبة للجدري عندما كانت استراتيجية التلقيح الأولي غير فعالة. لحسن الحظ، كمية اللقاح هي الآن أكثر من 375 مليون جرعة، وبمخزون كاف للمستقبل وذلك نتيجة للإنتاج الحديث للقاح، واكتشاف مخازن قديمة للقاح، ولأن تخفيف اللقاح بنسبة 1: 5 بإمكانها إحداث التمنيع.

إن فيروس Orthopox يسبب الجدري الكبير وبشكل أقل الأشكال الأخرى، الجدري الصغير. سمي في القرن 10 بالجدري تمييزاً له عن الطفح الكبير، أو السفلس، بعد حضانة تقريباً ل 2 أسبوع تبدأ الأعراض بحمى، غثيان، صداع، وألم ظهر، يلي ذلك ظهور طفح عابر أحمر يلي ذلك ظهور الطفح النموذجي، يبدأ على الرأس والأطراف العلوية ثم ينتشر إلى الجذع والأطراف السفلية. إن عدد الآفات على الرأس والأطراف يصبح أكثر منها على الجذع خلال فترة الطفح. بعد ذلك تصبح الآفات كبقع والتي تتطور إلى حويصلات ثم بثرات. تجف البثرات وتتكمش خلال 12 يوم تقريباً، مشكلة قشرة قاسية أو جلبة تسقط بعد ذلك تاركة ندبات عميقة. إن الجدري المسطح والنزفي لا تبدي المظهر النوعي ويرتفع معدل إماتتها إلى 100٪. ما عدا عن الآفات الجلدية والمخاطية فإن الأعضاء الأخرى لا يعتقد بأنها تصاب. إن الإثبات الثانوي بالجراثيم هو أمر نادر، إن انسمام الدم بالفيروس هو السبب الأكثر لإحداث الوفاة بالجدري. تتضمن الاختلاطات التهاب الدماغ والقمي بسبب الالتهاب الشامل للعين والتهاب القرنية. السعال ليس عرضاً بارزاً لكنه يعد عامل مهم في انتشار الفيروس للآخرين. يتضمن التشخيص التفريقي للجدري عدد من الأمراض المترافقة مع الاندفاعات.

المرضى الأكثر اختلاطاً مع الجدري هو الحماق النطاقي (جدري الماء). على أي حال، يعطي فيروس الحماق مجموعة من الأماكن لذلك فإن الدرجات المخلفة من الحطاطات والحويصلات والبثرات يمكن رؤيتها في نفس الوقت في مناطق مختلفة من كسد، كذلك جدري الماء يميل لأن يتركز على الجذع أكثر من على الوجه والأطراف، كما هي الحال في الجدري. ينتشر الجدري بالقطيرات التنفسية أو بواسطة الملابس والأغطية الملوثة.

هو لا ينتشر في فترة الحضانة، إلا في فترة الحمى وخلال الأسبوع الأول من الطفح. ربما ينشر السعال الفيروسي في منطقة انتشار واسعة. في مثال مذكور في الأدب الطبي قام مريض مقبول في الطابق الأول في مشفى بنقل الفيروس لمريض في الدور الثالث. ترتكز معالجة مرضى الجدر على منع النشر للمرضى بواسطة العزل التنفسي والحجر الصحي في حال حدوث جائحات كبيرة. لا تزال الدراسات جارية لاستخدام المضادات الفيروسية في الجدري (cidovodir) ثم تقريره لعلاج الفيروس المضخم للخلايا وأثبت فاعلية في علاج الجدري، بعض المنافع ظهرت في الحيوانات بجدري القردة وجدري البقر، لكن لا تجارب أخرى مجراة. الوقاية من الجدري ثم تحقيقها من خلال لقاح جدري البقر. حتى ولو أعطي خلال فترة الحضانة المبكرة، فإن اللقاح نستطيع تخفيف أو منع المرض.

اختلاطات اللقاح هي ذات معدل حدوث مرتفع، حيث يعتقد بموت شخص واحد في كل مليون بسبب الاختلاطات. بعد مرور أكثر من ثلاثين عاماً على آخر حالة مسجلة من الجدري فإن اللقاح العالمي لا يستحق المعاناة.

على أي حال فإن اللقاح للمعرضين أو الذين يعملون في المخابز آو في الرعاية الصحية والذين يعتنون بالمرضى يبدو مطلوباً في حال حدوث جائحة. في حالة حدوث جائحة فإن السلطات الفدرالية ستقرر اللقاح. إن اختلاطات اللقاح تشمل الآفات الجلدية والتي تتدرج من التلقيح العابر إلى جدري البقر المعمم إلى الأكزيما اللقاحية.

أن الغلوبولين المناعي الخاص بجدري البقر يستطيع أن يغير أو يحسن الاختلاطات. إن كلاً من الحوامل أو المصابين بأكزيما أو مثبطي المناعة يجب ألا يأخذوا اللقاح.

## الطاعون

اليرسينية الطاعونية هي السبب في الطاعون والذي يحدث بمعدل 10-12 حالة سنوياً في الـ US. وبالدرجة الأولى في الولايات الغربية. استخدمت المتعضية في عام 1940 من قبل اليابان في محاولات الارهاب الحيوي لكن بواسطة البراغيث المخموجة وليس بالانتشار الهوائي. يحدث الخمج إما على شكل دُبيلي أو على شكل إنتان دموي، عادة على شكل ذات رئة وعلى خلاف الجمرة فإن هذه المتعضية يمكن أن تنتشر من شخص لآخر بالشكل الرئوي. فترة الحضانة تتراوح بين 2-8 أيام بعد التقاط الخمج، ويبقيها حدوث مفاجئ لحمى عالية وعرواءات ودعث يلي ذلك التهاب منطقي للعقد البلغمية يعرف/بالدبيلاك/ اعتلال العقد اللمفاوية الإبطي أو الرقبي أو الإربي هو موجود سريرية هام. بالدرجات المتأخرة من الإصابة تتطور لدى المريض بقع فرفرية ربما تكون السبب وراء التسمية/لطاعون الأسود/وذلك في الأعمار المتوسطة. إن إنتان الدم ربما يتلو إصابة جلدية أو رئوية كمصدر آساسي للمرض.. تتلو متلازمة رد الفعل الالتهابي الجهازي، الانسمام الداخلي الشديد بمتلازمات خلل وظيفي لأعضاء عديدة تتجلى بمتلازمة ضيق نفس مجالي، خثار داخل الأوعية منتشر، صدمة ومول. الشكل الرئوي يتظاهر بشكل فجائي بصداع، دعث، حمى، آلام عضلية، سعال وتتطور ذات الرئة بسرعة بزلة واضحة، زرقة، ونفث دموي. يحدث الموت كنتيجة للفشل التنفسي أو الخمج. يجب أن يطبق العزل عن القطيرات والعزل بالتماس لمدة 48 ساعة على الأقل بعد أن يصبح زرع القشع سلبي أو بعد ضبط الإنتان الرئوي وكل ذلك بسبب قابلية النقل الثانوي للعدوى. المعالجة بالصادات بـال (quinolone) وُ(aminoglycosides) أو Doxycyclinel أو (Irimethoprim+Sulfamethoxazole) هي معالجة مستخدمة في المماسين أو المرضى بالطاعون الرئوي. في حال حادثة ارهاب حيوي فإن السلطات الفيدرالية ستقوم بإجراءات للمعرضين تساهم في دعم المعالجة الوقائية.

## الذيفان الوشيقي

هذه المتعضية استخدمت من قبل القوات العراقية أكثر من أي سلاح بيولوجي أو كيماوي آخر وذلك خلال حرب الخليج عام 1991، وذلك وفقاً لمراقبي التسلح الذين دخلوا البلاد بعد انتهاء الحرب. التسمم الوشيقي يحدث بسبب ذيفانات تفرز من قبل المطثيات الوشيقية. والتي هي متعضية دمعية توجد في التربة تعد الذيفانات من النمط E,B,A المسؤولة الأكبر عن الإمراضية لدى الإنسان. حيث تسجل حوالي 10 حالة انسمام بها في الولايات المتحدة. هذا الذيفان هو المهلك (المميت) الأقوى المعروف للكائن البشري حيث الجرعة المميتة هي 1 نانو غ/كغ. لا توجد حالة انتقال إنسان ـ إنسان بواسطة التوكسين.

الأعراض السريرية للانسمام الوشيقي تحدث في مظهر مع تمد على الجرعة بعد حضانة 18-36 ساعة حيث يكون المريض يقظاً، دون علائم حمى واعي. وفحصه العصبي ضمن الحدود. العلامات المميزة لهذا المرض هي اضطرابات الأعصاب القحفية، كانسدال الأعصاب القحفية، كانسدال الجفن، تشوش أو تضاعف الرؤية، صعوبة البلع أو الكلام نقص التعرق، شلل/ رخو منتشر وشلل تنفسي بالمحصلة، معدل الوفيات هو 60٪ في الحالات غير المعالجة ينخفض إلى أقل من 5٪ من المعالجين. علاج التسمم الوشيقي يتضمن دعم التنفس والرعاية الداعمة. مضاد الذيفان الوشيقي مع منتج حيلي ثلاثي التكافؤ ضد الأنماط E,B,A، عادة متاحة فقط في الـ CDC.

إنها فعالة آكثر عندما تعطى باكراً، المعالجة بالصادات بالبنسلين تعد منتجة في حال حدوث التسمم الوشيقي للجروح وفي الأطفال. ربما تطول فترة الاستشفاء بالمعالجة الداعمة، تتضمن التهوية الميكانيكية وهي ضرورية من أسابيع ـ أشهر. بعد حدوث التأثير فإن شفاء وعودة الفاعلية العصبية تعتمد فقط على توليد نهايات حركية جديدة في الوصل العصبي العضلي. اللقاح ضد التسمم الوشيقي لا يزال قيد البحث غير متاح في الاستعمال السريري.

## الحمات الفيروسية النزفية

هناك عدد من الفيروسات التي تسبب الحمات النزفية الفيروسية. وهذه تتضمن عدة أنماط مختلفة من الفيروسات التي تنتمي إلى عائلات الفيروسات الخيطية (ايبولا، ماربورغ) والرملية (لاسا ـ جونين، ماكبو، سابيا، جوانا ريتو) فيروسات البولي (حمى الوادي) الفيروسات الفلافينية(الحمى الصفراء) كل من هذه الفيروسات يعتمد على أثيوياء طبيعيين كالقوارض، البعوضن القراد،... هذه الفيروسات ليس لها وجود طبيعي في الولايات المتحدة لذلك وفي حال غياب وجود شخص مسافر مصاب فإن اكتشاف حالة ما يدل على حادثة من حوادث الإرهاب الحيوي. الموجودات السريرية في الحمات النزفية يتضمن أعراض من حمى، صداع، دعث، دوخة، آلام عضلية، غثيان، إقياء.

العلامات الأولية للخمج هي: الاحمرار، احتقان ملتحمة، وذمة حول الحجاج، إيجابية اختبار العصابة، انخفاض الضغط الناتج عن فقد الدم والنزف داخل البطن هو علامة واسمة للحالات النهائية من هذا الخمج. المرض المترقي يتظاهر ايضاً بإعياء، ألم بلعومي أو صدري أو بطني أو عدم الراحة، نزف أغشية مخاطية، تكدم الجلد. يلي ذلك صدمة وفشل أعضاء متعددة عادة إما أن يتحسن المريض أو أن يحتضر وذلك خلال أسبوع واحد.

النزف السريرين إصابة الجملة العصبية المركزية وارتفاع أنزيمات الكبد ـ هي كلها عوامل تدل على سوء الإنذار. معدل الوفاة يعتمد على الفيروس ويتراوح بين 10-90٪. الفيروسات المسببة للحمات النزفية يعتقد بأنها تنتشر بالتماس مع سوائل الجسم المصاب وليس بالارذاذ أو القطيرات. لذلك فإن ضبط الخمج النموذجي وإجراءاته ستمنع نشر المرض إلى الآخرين. لذلك تجب أن يكون المريض في غرفة مستقلة. يجب أن يعاد غسل الأيدي اهتماماً وثيقاً باستخدام كمية كبيرة من

مزيلاتاليودي أو مواد تنظيف الأيدي الأخرى يجب تعقيم غرفة التهوية السلبية حتى عندما لا يكون الانتشار الهوائي للعامل المرض متوقعاً. الأغطية العازلة كأغطية العين والوجه تجب أن تتابع أيضاً. جميع سوائل الجسم تجب آن يتم تعقيمها لكي لا تصبح مصدراً لنشر العدوى.

## العوامل الكيماوية والإشعاع

تستخدم الأسلحة الكيماوية من قبل الإرهابيين سواء المنفطات كالخردل النتروجين أو مواد الأعصاب حتى المقيئات والمواد المسببة للهيجان كمثيل كلوروفورم. كلور استيوفينون (Mace©). يجب أن يكون متوقعاً بأن يأتي عدد من الأشخاص بنفس الأعراض وفي نفس الوقت ومن مكان واحد. الموجودات العينية، الأعراض التنفسية العلوية كالسيلان، الوزيز، أو ضيق النفس، الأعراض الجلدية متدرجة من الحكة إلى النخرات، والأعراض العصبية المركزية متدرجة من الصداع إلى فقد الوعي إلى الاختلاجات... كل هذه ربما تأتي مرافقة لشخص متعرض لسلاح كيماوي. المرض الناتج عن التعرض لإشعاع يأتي بشكل جزئي كمرض شعاعي حاد مدة وشدة الأعراض تعتمد على جرعة الإشباع.

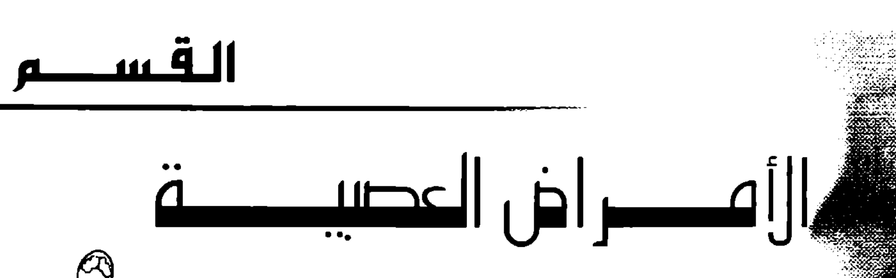
موجودات نقي العظم، الهضمية، الوعائية، العصبية، والجلدية كلها يمكن أن تتواجد وتعتمد على مصدر ومقدار الجرعة. تثبيط عناصر الدم يمكن أن تنجم عن خمج أو تعفن. الأذيات المعدية المعوية يمكن أن تعطي إسهال أو نزف هضمي أو شذوذات شاردية. تشيع الجهاز العصبي المركزي يمكن أن يؤدي إلى الرنح، الغثيان المركزي، أو الاختلاطات التأثيرات الأخرى كالعمى، التهاب الرئة. الحروق الجلدية تشاهد في الأذيات الإشعاية الحادة.

الاختلاف الأساسي بين استخدام الأسلحة الكيماوية أو الاشعاعية واستخدام الأسلحة البيولوجية هو مدة الحضانة التي تحتاجها الرسالة. المرض المحدث بأسلحة بيولوجية يشاهد بعد أيام. أسابيع من إطلاق السلاح وعلى العكس الأسلحة الكيماوية تعطي أعراض خلال دقائق. ساعات في الأشخاص الموجودين قرب السلاح ويتم تمييزهم بسهولة من قبل المختصين. وكذلك التشعيع من جهاز نووي يظهر مباشرة. المعلومات عن تشخيص وعلاج هذه الحالات يمكن أن توجد لدى مواقع إلكترونية معينة منظمة من قبل الـ CDC، وبمتابعة الملاحق الموجودة في المواقع الإلكترونية.

### افــــاق مســــــتقبلية

- تطوير أجهزة التحري السريع للأسلحة الحيوية والإشعاعية والكيماوية.
- تطوير لقاحات جديدة واتخاذ تدابير تلقيحية لمواجهة صانعي الإرهاب الحيوي.
- اتخاذ تدابير فيدرالية أو محلية أو على مستوى الولايات لضبط وتدبير الحوادث الإرهابية الحيوية.
- تدعيم البنى الصحية في المناطق المحلية أو الولايات.
- تأهيل المتخصصين في مجال الحماية من الأمراض الإنتانية والتي لا تحدث غالباً ولكن يمكن أن تستخدم كسلاح بيولوجي.

# الأمراض العصبية







111 ـ التقييم العصبي للمريض.
112 ـ اضطرابات الوعي.
113 ـ اضطرابات النوم.
114 ـ المتلازمات القشرية.
115 ـ الخرف واضطرابات الذاكرة.
116 ـ اضطراب المزاج والسلوك.
117 ـ اضطراب التنظيم الحروري.
118 ـ الصداع وآلام العنق ـ والآفات الألمية الأخرى.
119 ـ اضطرابات الرؤية والسمع.
120 ـ الدوخة.
121 ـ اضطرابات الجهاز الحركي.
122 ـ الاضطرابات التطورية والاضطرابات الجلدية العصبية.
123 ـ الأمراض الوعائية الدماغية.
124 ـ رضوض الرأس والعمود الفقري.
125 ـ الصرع.
126 ـ أورام الجملة العصبية المركزية.
127 ـ الأمرض الخمجية للجملة العصبية المركزية.
128 ـ الاضطرابات الالتهابية والمزيلة للنخاعين.
129 ـ الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات النورون المحرك والضفائر والأعصاب المحيطية.
130 ـ أمراض العضلات.
131 ـ أمراض الوصل العصبي العضلي.

## الفصل 111

# التقييم العصبي للمريض

الوصول إلى تشخيص عصبي دقيق على الطبيب أن يضع الفرضيات ويختبرها بناءً على توضع وآلية الأذية في الجملة العصبية المركزية. تصمّى أو تنخل هذه الفرضيات عند الانتقال من مرحلة الاستجواب إلى مرحلة الفحص السريري ثم إلى مرحلة الفحوص المخبرية المجراة للمريض يجب التركيز أولاً على الأمراض الشائعة والخطيرة والقابلة للعلاج. التظاهرات النموذجية للأمراض الشائعة تشكل حوالي 80٪ من كل الحالات بينما تشكل التظاهرات غير المعتادة للأمراض الشائعة حوالي 15٪ من كل الحالات في حين تشكل التظاهرات النموذجية للأمراض النادرة 5٪ من كل الحالات وتشكل التظاهرات غير النموذجية للأمراض النادرة أقل من 1٪ من الحالات

## أخذ القصة السريرية العصبية

على الطبيب أن يحدد توضع ونوع وتوقيت الأعراض وتجنب الاستماع العشوائي للمريض وسؤاله عن تطور الأعراض الحادة قبل الانتقال إلى مرحلة الإجراءات التشخيصية والتقييم الاختصاصي. من المهم تحديد آخر فترة شعر فيها المريض أنه بصحة جيدة. يجب تجنب استعمال التعابير الغامضة كالدوار وتستخدم بدلاً منها تعابير محددة كخفة الرأس التي ربما تشير إلى نقص تروية قلبية أو فقد التوازن الذي قد يشير إلى سوء وظيفة المخيخ أو الحبل الخلفي. تثبت معلومات القصة السريرية من قبل أحد أفراد العائلة أو الشهود عندما تستدعي الحاجة.

تتضمن القصة السريرية السوابق الجراحية والعلاجات السابقة والحالية والقصة التحسسية والقصة العائلية واستعراض باقي الأجهزة والقصة الاجتماعية التي تتضمن ثقافة المريض وعمله والتعرض للسموم أو الإدمان والقصة الجنسية ومشاكل الحياة الحالية.

خلال الاستجواب نبحث عن دلائل على توضع الآفة. على سبيل المثال يدل الألم على آفة في الأعصاب المحيطية، بينما تدل الحبسة (فقد القدرة على الكلام) على آفة مركزية لأن الحس والوظيفة الحركية تتوضع تشريحياً متباعدة عن بعضها في القشرة المخية لكنها ما تلبث أن تتجمع كألياف في جذع الدماغ والحبل الشوكي والجذور والأعصاب المحيطية كما أن ترافق نقص الحس والحركة في طرف يشير إما إلى آفة كبيرة على مستوى القشرة المخية أو أذية صغيرة على مستوى المحور العصبي أذية صغيرة في منطقة "ازدحام كبير" "High traffic" مثل النخاع الشوكي أو جذع الدماغ ربما تسبب أذية عصبية واسعة بينما أذية صغيرة في مكان آخر قد تكون لا عرضية. الجدول (111 - 1) يبين الأعراض العصبية الشائعة مع إمكانية تحديدها لتوضع الآفة. الجدولان (111 - 2) و (111 - 3) يبين الأعراض التي تترافق بشكل شائع مع آفات في مناطق محددة من الجهاز العصبي. تنتج بعض الأعراض عن أذيات في أي سوية من مستويات الجهاز العصبي المتعددة على سبيل المثال تضاعف الرؤية قد ينتج عن أذية موضعة في جذع الدماغ أو الأعصاب المحيطية (الأزواج القحفية VI, IV, III) أو الوصل العصبي العضلي أو عضلات العين الخارجية أو تكون الآفة غير بؤرية مثل زيادة الضغط داخل القحف. الأعراض المرافقة قد تفيد الفاحص في استبعاد بعض الفرضيات التي كانت شديدة الاحتمال في البداية.

يبين الجدول (111 - 4) الأنماط الأكثر أهمية للإمراضيات العصبية مع أمثلة عن أمراض كل فئة تشير بعض أماكن الإمراضية العصبية إلى تشخيص نوعي أو عدد محدد من التشاخيص على سبيل المثال أمراض الوصل العصبي العضلي تنتج غالباً عن أمراض المناعة الذاتية كالوهن العضلي الوخيم (شائع) أو متلازمة عن الوهن العضلي (Eatonlambert) (غير شائعة) الاستثناءات نادرة مثل الوهن الولادي أو الناتج عن الإصابة بالذيفان الوشيقي. في حين بعض مناطق الجملة العصبية (مثل نصف الكرة المخية) قد تصاب عملياً بأي آفة من الأمراض المذكورة في الجدول (111 - 4).

إن تتالي وترتيب الأعراض مهم جداً فالأمراض التنكسية غالباً تتطور ببطء بينما الآفات الوعائية (النشبة، النزف تحت العنكبوت الناتج عن أم دم) تتطور بسرعة. أعراض معينة مثل تضاعف الرؤية تتظاهر فجأة حتى لو كانت الآفة المسببة قد تطورت تدريجياً على مدى أيام أو أسابيع.

## الفحص العصبي

رغم أنه من الضروري الإلمام بالعناصر الأساسية للفحص العصبي العام الجدول (111 - 5) فإن الفحص يوجه لإثبات أو نفي الفرضيات السريرية التي وضعت من خلال أخذ القصة المرضية يجب تفسير العلامات غير المتوقعة (غالباً بالرجوع إلى القصة المرضية لمزيد من التوضيح) يجرى الفحص كما لو أن واحداً فقط من الأذيات الممكنة قد حدثت إما السبيل المشترك الأخير إلى التركيب مصاب أو المدخل إلى ذلك السبيل مصاب الجدول (111 - 1). في حالة الجهاز الحركية

"السبيل المشترك الأخير" يتضمن خلايا القرن الأمامي التي تشكل منشأ المحاور العصبية في الأعصاب والعصب ذاته والوصل العصبي العضلي والعضلة. الأذية في أحد هذه التراكيب سينتج عنه تعطيل في وظيفة العضلة وبالعكس إذا كانت هذه التراكيب سليمة يمكن أن نتحرى وظيفة العضلة في الظروف الطبيعية. إذا فشلت كل ارتباطات "السبيل المشترك الأخير" في إعطاء استجابة يمكن أن يستنتج الطبيب أن الأذية متوضعة في مكان ما من السبيل.

على سبيل المثال رجل لديه شلل في حركات الوجه وحيد الجانب ناتج عن أذية العصب القحفي VII لا يمكن أن يبتسم إرادياً أو يغلق عينه أو يقطب جبينه في جهة الإصابة.

يضعف كذلك الضحك العفوي أو الابتسام كاستجابة ذاتية لنكتة في جهة الشلل. إذا كانت الآفة مركزية قد تبقى الحركات الوجهية مع الابتسام العفوي سليمة أو حتى تشتد. هذا يشاهد غالباً لدى مريض لديه ضعف وجهي ناتج عن سكتة. السيالة المركزية للسبيل المشترك الأخير في الجهاز العصبي غالباً مثبطة للمقوية الأذية في هذه السيالة ينتج عنها اشتداد في مقوية المجموعة العضلية المتأثرة بها.

الجدول 111 – 1. الأعراض العصبية الشائعة وأهميتها في تحديد موقع الإصابة

| الأهمية في تحديد الموقع | الأعراض |
|---|---|
| عالية | ضعف موضعي، فقد الحس، الألم |
| | فقدان البصر البؤري |
| | اضطراب اللغة |
| | الإهمال أو جهل المرضى |
| متوسطة | الدوار |
| | الرتة |
| | عدم التلاؤم |
| منخفضة | التعب |
| | الصداع |
| | الأرق |
| | الدوخة |
| | القلق، الارتباك، النفاس |

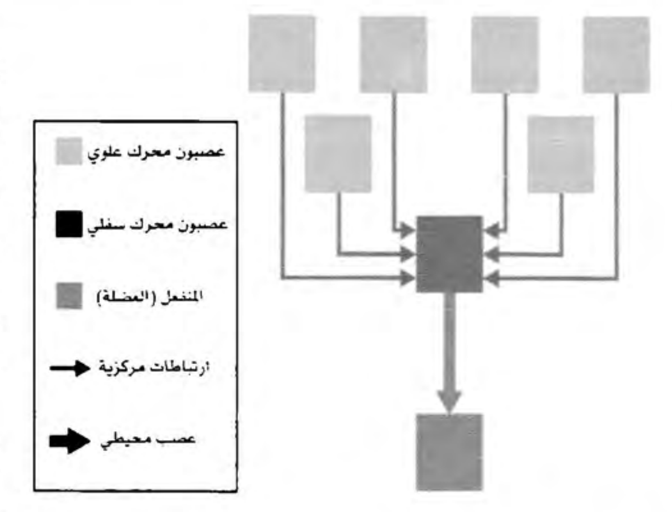
الجدول 111-2. دلائل على تحديد مكان الأعراض في الجهاز العصبي المركزي

| العرض | الموضع |
|---|---|
| ***نصفي الكرة المخية*** | |
| ضعف أحادي الجانب أو أعراض حسية | نصف الكرة المخية المقابل |
| اضطراب الكلام | نصف الكرة الأيسر (الجبهي/ الصدغي) |
| عدم التوجه المكاني | نصف الكرة الأيمن (الجداري/القفوي) |
| عمه المرض (فقدان البصيرة فيما يتعلق بالخلل) | نصف الكرة الأيمن (الجداري) |
| عمى نصفي | نصف الكرة المخية المقابل (الصدغي/ القفوي/ الجداري) |
| تسطح الوجدان واضطراب التثبيط الاجتماعي | ثنائي الجانب (جبهي/لمبي) |
| اضطراب **الوعي** | ثنائي الجانب (منتشر) |
| اضطراب **الذاكرة** | **ثنائي الجانب (حصان البحر/اللحاء/ الجسم اللوزي/الأجسام الحلمية)** |
| ***المخيخ*** | |
| ثقل حركة **طرف** | **نصف الكرة المخيخية الموافق** |
| عدم **ثباتية المشية أو الوضعية** | **التراكيب المخيخية المتوسطة** |
| ***النوى القاعدية*** | |
| بطء **الحركات الإرادية** | **المادة السوداء والجسم المخطط** |
| حركات **لا إرادية** | **الجسم المخطط/ المهاد/ تحت المهاد** |
| ***جذع الدماغ*** | |
| ضعف مقابل أو شكاوى حسية في الجسم مع ضعف مقابل أو **أعراض** حسية في الوجه | الدماغ المتوسطة/ الجسر/ **البصلة** |
| تضاعف الرؤية | الدماغ المتوسط/الجسر |
| الدوار | الجسر/ البصلة |
| اضطراب الوعي | الدماغ المتوسط/ الجسر/البصلة (التشكلات العصبية) |
| ***النخاع الشوكي*** | |
| ضعف تشنج (موافق للجهة) وخدر (مقابل) تحت مستوى معين | السبل القشرية الشوكية والنخاعية المهادية |
| عدم ثباتية المشية | الحبال الخلفية |
| ضعف ثنائي الجانب (قد يكون غير متناظر) وشكاوى حسية في انتشارات جذرية متعددة | الحبل المركزي |

الجدول 111 – 3. دلائل على تحديد موقع العرض في خلايا القرن الأمامي والجهاز العصبي المحيطي

| العرض | الموضع |
|---|---|
| *خلايا القرن الأمامي:* | |
| ضعف وضمور بالعضلات "ارتعاش" مع تقلصات حزمية لكن بدون أعراض حسية | القرن الأمامي للنخاع الشوكي (منتشر أو قطعي) |
| *الجذر الشوكي* | |
| ضعف مع فقد حسي محدد في توزع جذري معروف (الألم عرض شائع قد ينتشر) | رقبي/ صدري/قطني/عجزي |
| *الضفائر:* | |
| ألم، ضعف، فقدان حسي بالطرف غير محدد بتوزع جذري واحد أو انتشار عصب محيطي | عضدية/عجزية قطنية (قد تكون أيضاً اعتلال جذور متعدد) |
| *العصب* | |
| ألم، ضعف قاص وتغيرات حسية محددة في توزع عصب محيطي واحد | عصب محيطي (اعتلال عصب وحيد) |
| ألم وضعف قاص وتغيرات حسية تصيب كلا الجانبين بشكل متناظر (غالباً تبدأ في القدم) | أعصاب محيطية (اعتلال أعصاب عديد) |
| ألم وضعف قاص وتغيرات حسية تصيب توزع عصب محيطي بشكل متفرق | أعصاب محيطية (اعتلال العصب الوحيد المتعدد) |
| فقدان حسي أحادي الجانب | عصب قحفي IX/VIII/VII/V/II/I |
| ضعف وجهي أحادي الجانب يصيب كامل نصف الوجه | عصب قحفي VII (موافق للجهة) |
| *الوصل العصبي العضلي* | |
| ضعف مترق بتكرار الاستخدام للعضلة بدون أعراض حسية | عيني/بلعومي/هيكلي |
| العضلة | |
| ضعف دان بدون أعراض حسية | منتشر أنماط متعدد |

علامات الأذية للجهاز المركزي المثبط تتضمن (1) تشنج وزيادة منعكسات (القشر الحركي - المادة البيضاء تحت القشرة السبيل الشوكي القشري في جذع الدماغ - النخاع الشوكي)




**الشكل 111–1.** الجهاز العصبي يمكن اختصاره اصطلاحياً إلى سلسلة من السيالات الواردة العالية والتي تتقارب في السبيل المشترك الأخير. على سبيل المثال، النورونات المحركة العلوية تتجمع في النورونات المحركة السفلية والتي تشكل محاورها العصبية السبيل المشترك الأخير إلى العضلة المتأثرة.

(2) عسر مقوية - صمل رجفان - عرّة (النوى القاعدية والجملة خارج الهرمية، (3) رنح وخلل قياس (المخيخ) والاستثناء هو نقص المقوية الناتج عن آفات المخيخ.

## التقييم التقني

تستخدم الفحوصات المخبرية والتحريات الخاصة لإثبات الشك السريري والوصول للتشخيص النهائي. تجرى الفحوص انتقائياً بسبب الكلفة والخطورة وإزعاج المريض. الفحوص المفيدة الشائعة هي ما سنشرحه.

تجرى الفحوص التشخيصية اعتماداً على التشخيص التفريقي الموضوع مسبقاً العديد من الاختبارات التشخيصية العصبية تكشف تشاخيص لا تتعلق بتطور الأعراض لدى المريض.

### البزل القطني

يستطب فحص السائل الدماغي الشوكي (س. د ش) في حالات خاصة قليلة (غالباً عند الشك بالتهاب سحايا أو التهاب دماغ الجدول (111-6) يجب أن ترسل عينة (س د ش) بشكل روتيني لفحص تعداد الخلايا والصيغة ومستويات البروتين والسكر وإجراء زرع جرثومي. بالإضافة إلى ذلك يجب أن يحدد لون شفافية (س د ش) فالسائل الفيمي

الجدول 111 – 4. أنماط الأمراض العصبية

| نمط المرض | مثال |
|---|---|
| وراثي | |
| سائدة جسمية | مرض هنتغتون |
| متنحية جسمية | رنح فريد بريخ |
| متنحية مرتبطة بالجنس | حثل دوشن |
| فرادية | تناذر داون |
| تشوّي | |
| داخلي المنشأ | الورم الدبقي العصبي |
| خارجي المنشأ | ميلانوما انتقالية |
| نظير ورمي | تنكس مخيخي |
| وعائي | |
| سكتة | خثرية ، صمية ، فجوية ، نزفية |
| بنيوية | التشوهات الشريانية الوريدية |
| التهابية | التهاب الشرايين القحفية |
| إنتاني | |
| جرثومي | التهاب السحايا الجرثومي |
| فيروسي | التهاب الدماغ الحلئي |
| آوالي | داء المقوسات |
| فطري | التهاب السحايا بالمستخفيات |
| ديدان | داء الكيسات المذنبة |
| بريون | داء كروتزفيلد جاكوب |
| تنكسي | |
| مركزي | داء باركنسون |
| مركزي ومحيطي | التصلب الجانبي الضموري |
| مناعي ذاتي | |
| زوال نخاعين مركزي | التصلب العديد |
| زوال نخاعين محيطي | داء غيلان باريه |
| الوصل العصبي العضلي | الوهن العضلي الوخيم |
| سمي استقلابي | |
| داخلي المنشأ | اعتلال الدماغ اليوريميائي |
| خارجي المنشأ | اعتلال الدماغ الكحولي |
| بنى وأنماط أخرى | |
| رضوض | أذية النخاع الشوكي |
| حراكية مائية | استسقاء الدماغ طبيعي الضغط |
| نفسي | الشلل الجزئي الهستريائي |

أو الملون يجب أن يثفل ويفحص من أجل إصفرار اللون بمقارنته مع الماء. تجرى دراسات خاصة أخرى حسب الحاجة قبل تلوين غرام وفحوص فطرية وفيروسية وللكشف عن التدرن ومستضدات المستخفيات وغيرها وفحوص السفلس واختبارات داء لايم والفحوص الخلوية السرطانية أو الأشرطة قليلة النسيلة وإن إجراء تفاعل سلسلة البوليميراز PCR في العديد من الحالات قد يحمل وعوداً في الكشف عن بعض الفيروسات الخاصة ولا بد أن نسجل الضغط الانفتاحي والضغط الانغلاقي كما أن الانتان في النسج مكان البزل مضاد استطباب مطلق للبزل أما مضادات الاستطباب النسبية فتتضمن وجود أو احتمال وجود كتلة داخل القحف أو الحبل الشوكي أو ارتفاع الضغط داخل القحف كنتيجة للكتلة أو الاعتلال الخثري الناجم عن نقص الصفيحات (عادة قابل للإصلاح) وتناول الأدوية المضادة للتخثر والاضطرابات النزفية. الاختلاطات النادرة ولكن الخطرة تتضمن فتق دماغي عبر الخيمة أو الثقبة الكبرى ورم دموي فوق. جافية الحبل الشوكي خراجة نخاعية فتق قرصي أو انتان قرصي التهاب سحايا والآثار الجانبية للمخدر الموضعي يعتبر الصداع وألم الظهر من الاختلاطات الشائعة والسليمة نسبياً.

## الخزعات النسيجية

في بعض المراكز المتخصصة تجرى خزعات تشخيصية لعدة أنسجة مثل الدماغ والأعصاب المحيطية (انظر الفصل 129) والعضلات (انظر الفصل 130) والجلد وفي حالات نادرة قد تكون الخزعة النسيجية هي الواسطة الوحيدة للوصول إلى التشخيص الأكيد.

## الدراسات الفيزيولوجية الكهربائية

وهي تتضمن تخطيط الدماغ الكهربائي EEG وتخطيط العضلات الكهربي ودراسة النقل العصبي والكمونات المحرضة وهي مفيدة في الحالات التي لا نستطيع فيها فحص المريض بشكل كامل أو استجوابه.

يستعمل تخطيط الدماغ الكهربي غالباً لتحري الاختلاجات (انظر الفصل 125) حيث يشير إلى اعتلال الدماغ في الحالة التي تتباطأ فيها الفعالية الكهربائية الدماغية ويستعمل EEG في التحقق من الموت الدماغي.

تخطيط العضلات الكهربي مفيد في التشخيص التفريقي لأمراض العضلات وأمراض الوصل العصبي العضلي وأمراض الأعصاب المحيطية وأمراض خلايا القرن الأمامي (انظر الفصل 129-130) دراسة النقل العصبي (انظر الفصل 129-130) يمكن أن تظهر نقص النقل (وصفي لأمراض المحور العصبي) أو نقص السرعة (مميز لاعتلال الأعصاب المزيلة للنخاعين). إن دراسة الكمونات البصرية المحرضة تستخدم لتأكيد التشخيص في حال الشك بالتصلب العديد (انظر الفصل 128) يشير التباطؤ غير المتناظر للاستجابة القشرية لنمط التحريض البصري إلى حالات نزع النخاعين في العصب البصري أو السبيل البصري المركزي.

دراسة الكمونات المحرضة السمعية في جذع الدماغ مفيد في تشخيص الأمراض التي تصيب العصب القحفي الثامن أو فروعه المركزية. الآفات على مستوى الزاوية الجسرية المخيخية أو جذع الدماغ تسبب تأخراً في النقل غير طبيعي. دراسة الكمونات المحرضة السمعية لجذع الدماغ مفيد في تشخيص الصمم عند الولدان. وتستخدم الكمونات المحرضة الحسية الجسمية في دراسة تباطؤ التوصيل الحسي المركزي الناجم عن أمراض نزع النخاعين أو الانضغاط أو الاضطرابات الاستقلابية وتستخدم أيضاً في تقييم اضطرابات الحس التي يتواسط فيها النخاع الشوكي.

## الدراسات التصويرية

يعتبر الرنين المغناطيسي MRI والتصوير الطبقي المحوري CT تقنيات عالية الدقة في التشخيص الدقيق لأذيات الجملة العصبية المركزية. ربما تكون موجودات CT وMRI طبيعية في معظم الأمراض العصبية. ومن جهة أخرى قد لا تملك الموجودات الشاذة على CT وMRI أي صلة بالتشخيص المحتمل لأعراض المريض والجدول (111-7) يقارن بين CT وMRI. يستخدم MRI لأغلب الأغراض مع أن CT واسع الانتشار وتحمله أسهل من قبل المريض وسهل المنال يوضح CT النزف الحاد ويفضل في الحالات الإسعافية.

**الجدول 111–5. عناصر الاستقصاء العام في الفحص العصبي**

**الفحص السريري الجهازي العام**

الرأس (رض ـ تشوه الشكل ـ نفخات)

العنق (المقوية ـ نفخات ـ ضخامة درقية)

الجهاز القلبي الوعائي (سرعة القلب ـ النظم ـ النفخات ـ النبض المحيطي ـ توسع الوريد الوداجي)

الجهاز التنفسي (نمط التنفس ـ الزرقة)

البطن (ضخامة كبدية طحالية)

الظهر والأطراف (شذوذات هيكلية ـ وذمات محيطية ـ رفع الساق المسوطة)

الجلد (علامات تشير إلى إصابة جلدية عصبية ـ علامات تشير إلى إصابة كبدية)

**الحالة العقلية**

مستوى الوعي (صاح ـ وسن ـ سبات)

الانتباه (ترابط الأفكار ـ سلسلة السبعات)

التوجه (للزمان وللمكان)

الذاكرة (قصيرة الأمد وطويلة الأمد)

اللغة (التسمية ـ التكرار ـ المقارنة ـ الانسيابية ـ القراءة ـ الكتابة)

القدرات البصرية المكانية (رسم ساعة ـ نسخ شكل)

المحاكمة/البصيرة/ محتوى الفكر (نفاس)

المزاج (مكتئب ـ هوس ـ قلق)

**الأعصاب القحفية**

الشمي (الشم في كل منخر)

البصري (تحري الوظيفة الحدقية الواردة ـ فحص قعر العين ـ القدرة البصرية ـ ساحة بصرية ـ الموجودات العينية البنيوية)

المحرك العيني ـ البكري ـ المبعد (حركات العين الناعمة والسريعة ـ الرأرأة ـ الوظيفة الحدقية الصادرة ـ فتح الأجفان)

مثلث التوائم (منعكس الفك ـ حس الوجه ـ المنعكس القرني الوارد ـ العضلات الماضغة)

الوجهي (المنعكس القرني الصادر ـ التعابير الوجهية ـ إغلاق الأجفان ـ الطيات الأنفية الشفوية ـ القوة والحجم)

الدهليزي القوقعي (الرأرأة ـ فهم الكلام ـ اختبار ويبر ـ اختبار رينيه)

البلعومي اللساني والمبهم (منعكس التقيؤ الوارد والصادر ـ مكان اللهاة)

اللاحق الشوكي (قوى وحجم العضلة القترائية وشبه المنحرفة)

تحت اللساني (توضع اللسان حجمه ـ التقلصات الحزمية اللسانية)

**الفحص الحركي:**

انحراف العضلة الكابة (آفة قشرية شوكية خفية)

مقوية وحجم العضلات (إصابة النوى القاعدية تؤدي إلى الصمل ـ آفات المخيخ تؤدي لنقص المقوية ـ الآفات القشرية الشوكية تؤدي إلى التشنج الأمراض غير نوعية لنصفي الكرة المخية تؤدي إلى فرط توتر، تشير الضخامة العضلية إلى خلل المقوية ـ وتشير الضخامة الكاذبة لمرض عضلي ويشير الضمور إلى مرض نورون سفلي)

الحركات الإضافية (الارتعاش ـ العرة ـ خلل المقوية ـ الرقص تشير إلى النوى القاعدية ـ الرعاش والرمع العضلي قد يشير إلى آفة سمية استقلابية)

قوة المجموعات العضلية الكبرى (المقياس من 0 ـ 5)

الأطراف العلوية (الدالية ـ ثنائية الرأس ـ مثلثة الرؤوس ـ بسط الرسغ وعطفه ـ بسط الإصبع وعطفه ـ العضلات بين الأمشاط)

الأطراف السفلية: عطف الورك ـ البسط ـ التبعيد ـ التقريب ـ بسط الركبة وعطفها

العطف الظهري والأخمصي للقدم ـ الانقلاب الداخلي والخارجي للقدم ـ عطف وبسط أصابع القدم).

**الفحص السريري:**

اللمس السطحي (حزم خلفية)

الوخز بالإبرة (السبيل الشوكي المهادي)

الحرور (السبيل الشوكي المهادي)

حس الوضعة (حزم خلفية)

الإهتزاز (حزم خلفية)

تمييز الكلام المكتوب على الجلد (الحس القشري)

التحريض الثنائي المتماثل (الحس القشري)

تمييز نقطتين (الحزم الخلفية والحس القشري)

**فحص المنعكسات**

المنعكسات القياسية (الدرجة من 0 ـ 3)

ثنائية الرأس

مثلثة الرؤوس

العضدية الكعبرية

منعكس الركبة

منعكس الكامل

المنعكسات الإمراضية

علامة بابنسكي (إذا وجدت)

علامة ميرسون (إذا وجدت)

علامة سنوت (إذا وجدت)

المنعكس الفكي (إذا كان مشتداً)

(إذا وجد)

(علامة هوفمان) (إذا كانت مشتدة)

**التنسيق والمشية**

اختبار إصبع ـ أنف (الرعاش القصدي يشير إلى مرض مخيخي)

حركات سريعة متناوبة (خلل تناوبية الحركية يقترح مرض مخيخي)

الحركات الناعمة (بطء ونقص الشدة يشير إلى أمراض النوى القاعدية أو شذوذات قشرية شوكية.

اختبار أخمص القدم ـ مقدم الساق (الرنح يشير إلى مرض مخيخي)

القيام عن الكرسي والساعدان مطويان على الصدر (عدم القدرة يشاهد في أمراض النوى القاعدية المتقدم، والأمراض المخيخية والشوكية القشرية وأمراض العضلات)

المشي الطبيعي (البحث عن نقص حركة الذراعين ـ التشنج ـ المشي على قاعدة عريضة المشية الاستعراضية المشية المتهادية ـ هبوط القدم ـ تردد بدء المشي ـ خلل المقوية)

المشية الترادفية (مشي بوضع قدم أمام الأخرى والصاقها بها) (البحث عن الرنح) المشي والقدم بوضعية انقلاب داخلي أو خارجي (البحث عن خلل المقوية الكامن) القفز على كل قدم على حدا (البحث عن خلل المقوية الكامن)

الوقوف على القدمين والعينان مفتوحتان ثم مغلقتان (الرنح الحسي والمرض المخيخي)

الاستجابة بتصحيح الوضعة بعد محاولة تغييرها من قبل الفاحص (فقدان آلية تصحيح الوضعة).

الجدول 111 – 6. استطبابات البزل القطني

الملحة (لا ننتظر هنا تصوير دماغ)

انتان الجملة العصبية المركزية الحاد مع غياب العلامات العصبية البؤرية

الأقل إلحاحاً (ننتظر التصوير الدماغي)

التهابات الأوعية ـ نزف تحت العنكبوت ـ زيادة غامضة في الضغط داخل القحف في غياب آفة كتلية مثبتة بالرنين أو الطبقي المحوري

العلاج داخل السحايا لالتهاب السحايا الفطري أو السرطان

علاج أعراض الصداع الناجمة عن ارتفاع الضغط داخل القحف الذاتي أو النزف تحت العنكبوت

الجدول 111 – 7. مقارنة بين MRI و CT

MRI

الدقة 1 ـ 2 ملم

مادة الغادولينيوم المستعملة سليمة نسبياً

لا يتأثر بالعظام

توفر العديد من مستويات التصوير

قدرة التصوير الوظيفي (الفيزيولوجي)

CT

الدقة أكثر من 5 ملم

مادة الايودين الظليلة المستعملة تترافق مع تأق وطفح

طلبها أسرع من MRI

المواد المعدنية مثل ناظم الخطى والكليبس الموضوع على أم الدم يستبعد إجراء MRI

النزف الحاد يظهر بشكل جيد

أكثر تحملاً من قبل المرضى شديدي المرض ومرضى رهاب الأماكن المغلقة

يقدم MRI تفاصيل أكثر ويزود بصور بمستويات أفقية وعمودية وإكليلية وتفيد المواد الظليلة المستخدمة في CT أو MRI في تشخيص الأورام والخراجات والآفات الأخرى التي تؤثر على الحاجز الدموي الدماغي كما ويستعمل MRI حالياً في التصوير الوظيفي والتنظير الطيفي وكلا التقنيتين له دور كبير في تقييم الاضطرابات الاستقلابية والصرع والتصلب المتعدد وحالات أخرى عديدة.

إن تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي يوفر طريقة غير باضعة في دراسة أوعية الرأس والعنق الكبيرة. وإن التصوير الوعائي التقليدي مع حقن مادة ظليلة داخل الأوعية يستخدم لتقييم العديد من حالات الشذوذات الوعائية داخل القحف وأمهات الدم الصغيرة والتشوهات الشريانية الوريدية والتهاب الأوعية الدموية الصغيرة.

يبين التصوير بالأمواج فوق الصوتية غير الغازي للسباتي والفقري الأوعية المتضيقة وقد زوّد بتقنية الدوبلر عبر القحف والذي يسمح بتحديد نمط الجريان الدموي في الشرايين القحفية.

الجدول 111 – 8. بعض الحالات العصبية التي تتوافر فيها الفحوص الوراثية

اعتلال الأعصاب المحيطية (.Char cot – Marie – tooth IA (Kennedy

الأمراض العصبية العضلية (الحثل العضلي التوتري ـ حثل دوشن ـ Becker الضمور العضلي الشوكي ـ التصلب الجانبي الضموري العائلي MELAS – MERRF)

اضطرابات الحركة (الرنح الشوكي المخيخي نمط 7،6،1،2،3 ـ فريدريخ خلل المقوية 1 + DY هنتنغتون)

التخلف العقلي (الصبغي الهش X)

يستخدم التصوير الطبقي المحسب وحيد الفوتون لتقييم الجريان الدموي ضمن القحف وأكثر من ذلك قد يمكن تطور الروابط الشعاعية من إظهار نواقل الدوبامين في نواتئ النورونات العصبية الدوبامينرجية للماء السوداء باستخدام رابط (BCIT) لتتبع الفقدان الخلوي في داء باركنسون ومع تحسن تقنية زرع الخلايا العصبية في داء باركنسون فمن المحتمل تصوير عودة الوظيفة.

إن التصوير المقطعي بالبزترون مفيد جداً في تقنية التصوير الوظيفي والذي يستطيع أن يظهر اضطرابات استقلابية معينة ولقد ظلت طريقة بحثية لكنها مفيدة خاصة في تقييم الشذوذات الموضعية لاستقلاب الغلوكوز والأكسجين وإن التكلفة العالية لتقنية المعجل الذري cyclotron الضرورية لإنتاج الروابط الفعالة شعاعياً حدد من استخدامها السريري واقتصرت على مراكز خاصة. والتصوير المقطعي بإصدار البزترون له قيمة خاصة في تحديد موقع منشأ الاختلاجات البؤرية.

## الفحوص الوراثية والجزيئية

بالمقرنة مع آفات أجهزة أخرى يوجد آفات عصبية كثيرة وبالتالي فإن استمرار الاكتشافات العلمية أدى إلى ثورة في المقاربات التشخيصية للعديد من الأمراض وكلما مرت سنة تضاف فحوص جينية جديدة إلى مخزوننا العلمي. الجدول (111 - 8) يوضح عدد من الفحوص المتوفرة حالياً والمتاحة وإن استخدام الفحص الوراثي لاضطراب معين يتطلب من السريري أن يجرى تقييم شامل للمريض عادة من مدخل تقييم عائلة المريض. هناك العديد من الاعتبارات الأخلاقية ترتبط باستخدام الفحوص الوراثية تتضمن التأكيد على الخصوصية والتأكيد على الدعم النفسي والاجتماعي للشخص الذي قد يعطى أخبار غير سارة والتأكيد على التوجه الملائم للفحوص خلال الحمل أو الفحوص ما قبل الأعراض وذلك عندما لا يتوفر لدينا علاج.

## الفصل 112

# اضطرابات الوعي

السبات حالة تشبه النوم حيث تكون العيون مغلقة حتى عند تحريض المريض بشدة. إن حالة الاستجابة الضعيفة التي تكون فيها العيون مفتوحة او حالة الاضطراب التهيجي أو الهذيان هي ليست سبات ولكنها قد تمثل مراحل باكرة لنفس الآلية المرضية ويجب أن تبحث بنفس الطريقة.

يتطلب الوعي سلامة الجهاز الشبكي المفعل في جذع الدماغ وامتداداته القشرية. تبدأ التشكلات الشبكية في وسط الجسر وتصعد عبر ظهر الدماغ المتوسط للتشابك في المهاد ثم تعصب المراكز العليا عبر الاتصالات القشرية المهادية. وإن معرفة هذا التشريح يزود بقائمة قصيرة من الأماكن التي يجب تحريها بحثاً عن سبب بنيوي للسبات. خلل وظيفة جذع الدماغ أو خلل وظيفة كلا نصفي الكرتين المخيتين يجب أن يتوافق مع هذه الأماكن التشريحية وإلا فإنه ليس السبب في عدم وعي المريض. بالإضافة إلى الآفات البنيوية فإن الآفات التي تؤثر بشكل واسع على الدماغ مثل التهاب السحايا واعتلال الدماغ الاستقلابي والاختلاجات تتمم التشخيص التقريبي لمريض في حال سبات.

## الفيزيولوجيا المرضية

إن التخريش السحائي الناجم عن إنتان أو دم في المسافة تحت العنكبوت هو سبب أساسي يجب اعتباره عند تقييم السبات لأنه يتطلب عناية فورية (خاصة في التهاب السحايا القيحي) وخاصة أنهما قد لا يشخصان بواسطة CT.

إن آفات نصف الكرة المخية الكتلية تسبب السبات إما بامتدادها عبر الخط المتوسط جانبياً لتؤثر على كل من نصفي الكرة المخية أو بالامتداد لجذع الدماغ لتضغط على التشكلات الشبكية. وهاتان الحديثتان التفتق الجانبي (الحركة الجانبية للدماغ) والتفتق عبر الخيمة (الحركة العمودية لمحتويات نصف الكرة المخية) كثيراً ما تحدثان معاً. وسريرياً فإن العلامات السريرية لامتداد كتلة في نصف الكرة المخية تتطور على مستوى بطريقة منقارية ذيلية Rostrol - caudal (الشكل 112 - 1) آفات نصف الكرة المخية ذات الحجم الكافي لتسبب سبات تكشف بسهولة على CT.

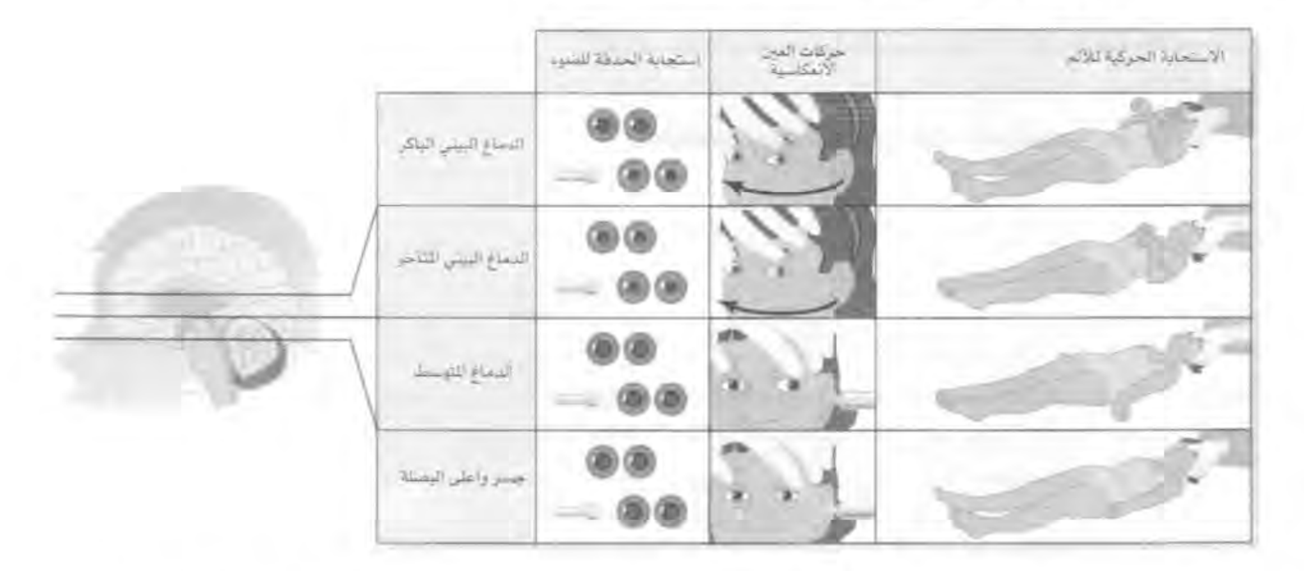
الآفات الكتلية في جذع الدماغ تسبب السبات بأذيتها المباشرة للتشكلات الشبكية. وبما أن مسارات حركة العين الجانبية (مركز التحديق الجسري - الحزمة الطولانية الأنسية - نوى العصب الثالث المحركة) تعبر الجهاز الشبكي المفعل فإصابة حركات العين الانعكاسية عنصر هام في التشخيص فالمريض المسبوت دون إصابة حركات العين الجانبية لا يكون لديه آفة كتلية تؤثر على بنى جذع الدماغ في الحفرة الخلفية و CT غير قادر على إظهار بعض الأذيات في هذه المنطقة. إن آفات الحفرة الخلفية قد تغلق جريان السائل الدماغي الشوكي من البطينات الجانبية والنتيجة حالة خطرة من الاستسقاء الدماغي غير المتصل الاضطرابات الاستقلابية تنجم عن حالات عوزية (تيامين - غلوكوز مثلاً) أو بسبب خلل الاستقلاب (مثل نقص الصوديوم) أو بسبب وجود سموم خارجية (دواء) أو سموم داخلية (فشل عضوي جهازي) الاضطرابات الاستقلابية تسبب عجز وظيفي منتشر في الجهاز العصبي ولذلك تتظاهر - مع استثناءات نادرة - بدون علامات موضعة مثل خزل شقي أو توسع حدقة أحادي الجانب وإن تشخيص اعتلال الدماغ الاستقلابي يعني أن الفاحص لم يجد مظاهر تشريحية بؤرية في الفحص أو الدراسات التصويرية العصبية لتفسر السبات لكن هذا لا يشير إلى اكتشاف سبب استقلابي معين إن الأدوية لديها القدرة على التأثير على التشكلات الشبكية في جذع الدماغ وتسبب شلل في حركات العين الانعكاسية بالفحص وإن الاضطرابات البنيوية عديدة البؤر قد تشابه السبات الاستقلابي. الجدول (112 - 1)

في المراحل الأخيرة من الحالة الصرعية قد تبقى الفعالية الحركية ما دامت الفعالية الاختلاجية مستمرة في الدماغ وما إن تتوقف النوبة حتى تحدث حالة تسمى ما بعد النوبة والتي قد تسبب سبات غير مفسر.

## المقاربة التشخيصية

إن القصة الإمراضية والفحص السريري أساسيان في التشخيص ولا يمكن استبدالهما بـ CT جدول (112 - 2) وإن قصة صداع قبل حدوث السبات يدعم تشخيص التهاب السحايا أو التهاب الدماغ أو نزف داخل الدماغ أو نزف تحت العنكبوت. وقصة سابقة للتسمم أو التشوش الذهني أو الهذيان تشير إلى آفة منتشرة مثل التهاب السحايا أو السموم الداخلية أو الخارجية المنشأ.

وإن البداية المفاجئة للسبات توجه إلى نقص تروية أو صدمة نزفية تصيب جذع الدماغ أو نزف تحت العنكبوت أو نزف ضمن الدماغ مع تمزق داخل البطينات. والأعراض الجانبية من الخزل الشقي والحبسة قبل السبات تحدث في مرضى لديهم آفة كتلية في نصف الكرة المخية أو احتشاء دماغي. لا بد للفحص السريري أن يكون حاسماً وسريعاً الإجراء وتشخيصي وهناك ثلاثة أمور يجب أخذها بعين الاعتبار (1) هل لدى المريض التهاب سحايا؟ (2) هل يوجد لديه




**الشكل 112–1.** تطور العلامات العصبية في السبات من أذية كتلية تصيب نصف الكرة المخية حيث تضطرب وظيفة الدماغ بطريقة المنقار ذنب. الدماغ البيني الباكر والمتأخر يشير إلى مستوى الاضطراب فوق (early) وأسفل (Late) المهاد.

الجدول 112 – 1 الاضطرابات عديدة البؤر والتي تتظاهر كسبات

| استقلابي |
| --- |
| التخثر المنتشر داخل الأوعية |
| انتان الدم |
| التهاب البنكرياس |
| التهاب الأوعية |
| فرفرية نقص الصفيحات الخثرية |
| صمة شحمية |
| اعتلال الدماغ بفرط التوتر |
| نقائل ورمية مجهرية منتشرة |

علامات تشير لكتلة؟ (3) هل هذه متلازمة منتشرة للتسمم داخلي أو خارجي المنشأ؟ التدبير الإسعافي يجب أن يبدأ بعد ذلك الجدول (112 - 3).

## التعرف على التهاب السحايا

بالرغم من أن علامات التخريش السحائي لا تتواجد دائماً ولها حساسية مختلفة حسب السبب (شائعة جداً في التهاب السحايا القيحي والنزف تحت العنكبوت وأقل شيوعاً في التهاب السحايا الفطري الخامل) وجود هذه العلامات في الفحص دليل أساسي في التشخيص. إن إضاعة هذه العلامات يؤدي إلى فحوص إضافية مضيعة للوقت مثل CTويؤدي أيضاً إلى فقدان الفرصة الذهبية العلاجية. يجب أن يجرى عطف العنق المنفعل (الشكل 112 - 2) لدى كل المرضى المسبوتين ما لم يكن هناك قصة رض رأسي عندما يتم عطف الرقبة المنفعل وذلك بمحاولة تقريب الذقن على بعد عدة أصابع من الصدر يحدث لدى المريض التخريش السحائي عطف انعكاسي لركبة واحدة أو الاثنين وهذه (علامة برودزنسكي) وهي عادة غير متناظرة وغير درامية. ولكن أي دليل على عطف الركبة خلال عطف الرقبة المنفعل يتطلب فحص السائل الدماغي الشوكي. وهناك سؤال هل يطلب CT قبل إجراء البزل القطني لدى هؤلاء المرضى؟ في غياب العلامات الجانبية (مثل الخزل الشقي) والتي تدعم وجود آفة كتلية يجرى البزل القطني مباشرة وبالرغم من الحالات النادرة للتفتق بعد البزل القطني والتي سجلت عند الأطفال المصابين بالتهاب سحايا جرثومي فإن التشخيص السريع والعلاج عند بدء السبات يبقى هو الأهم قد ينجم عن الوقت الذي يتطلبه ال CT تأخير علاجي قاتل. كمقاربة أخرى لهؤلاء المرضى نجري زرع دم ونبدأ مباشرة العلاج بالصادات ثم نجري بزل قطني لاحق: التعداد الخلوي لـ CSF والسكر والبروتين لا تتغير، تلوين غرام والزرع غالباً يبقى إيجابياً بالرغم من الفترة القصيرة للعلاج بالصادات.

## التمييز بين الأسباب الاستقلابية والبنيوية للسبات

يتم تحقيق هذا الهدف من خلال الفحص العصبي ولأن التقييم والعلاج المناسب لكل من السبات الاستقلابي والبنيوي مختلفان كثيراً والآلية المرضية في كلتا الحالتين عادة سريعة التطور فإن البدء بالتقييم الطبي أو الجراحي قد يكون منقذاً لحياة المريض وتتم هذه المهمة بالتركيز على ثلاثة ملامح في الفحص العصبي هي: الاستجابة الحركية للتحريض الألمي والوظيفة الحدقية وحركات العين الانعكاسية.

### الاستجابة الحركية

إن الوظيفة غير المتناظرة أو الانعكاسية للجملة الحركية تعطي الإشارة الأوضح على آفة كتلية.

**الجدول 112 – 2. أسباب السبات مع CT طبيعي**

**الاضطرابات السحائية**
النزف تحت العنكبوت (غير شائع)
التهاب سحايا جرثومي
التهاب دماغ
تقيح تحت الجافية
**السموم الخارجية:**
الأدوية المسكنة والباربيتورات
المواد المخدرة و γhydroxybutyrate*
الكحول
المنشطات phencyclidine**
*** أمفيتامين وكوكائين
الأدوية النفسية
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة
فينوتيازينات
ليثيوم
مضادات الاختلاج
الأفيونات
كلونيدين ++
البنسليئات
الساليسيلات
مضادات الكولين
احادي أكسيد الكربون - السانيد -
**السموم الداخلية/العوز/ الاضطرابات**
نقص الأكسجة ونقص التروية
نقص سكر الدم
فرط كلس الدم
حلولي
فرط سكر الدم
نقص صوديوم الدم
فرط صوديوم الدم
فشل عضوي جهازي
اعتلال دماغي كبدي
اعتلال دماغي يوريميائي
قصور تنفسي - (التخدير بغاز ثاني أكسيد الكربون)
**الاختلاجات**
حالة ما بعد صرعية مديدة
خبل ذو موجة مؤنفة
**فرط أو نقص حرارة الجسم**
**نقص تروية جذع الدماغ**
**سكتة الشريان القاعدي**
**سكتة نخامية**
**اضطراب التحويل أو التمارض**

* مخدر عام مشابه لحمض غاماأمينوبوتيرك دواء معاد تكوينه ومساعد بناء الجسم بدء سريع مع زوال سريع وغالباً مع رجفان رمعي وتخليط وسبات عميق (3.2 ساعة، درجة من السبات حسب سلم غلاسكو = 3) مع الحفاظ على العلامات الحيوية
** سبات متشارك مع علامات كولينرجية دماغ - إلعاب - سيلان قصبي - فرط حرارة
*** سبات بعد اختلاجات أو حالة صرعية (مثلاً حالة بعد النوبة المديدة)
++ عامل مضاد لارتفاع التوتر الشرياني فعال عبر جهاز مستقبل الأفيون عادة ما تزاد جرعته عندما يستخدم لعلاج السحب من المركنات

**الجدول 112 – 3 .التدبير الإسعافي**

التأكد من نفوذية الطرق الهوائية
دعم التهوية والدوران
سحب عينة دم لفحص الغلوكوز والشوارد والوظيفة الكبدية والكلوية والبروترومبين PT وزمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT وتعداد دموي عام ومسح دوائي
إعطاء 100 ملغ من التيامين وريدياً
إعطاء 25 غ من محلول سكري وريدياً (عادة 50 مل من محلول سكري 50٪) لعلاج سبات نقص السكر المحتمل *
علاج فرط استعمال الأفيونات بالنالوكسون (0.4 – 1.2 ملغ وريدياً)
والمضاد النوعي للبنزوديازيبينات هو الفلومازينيل (0.2 ملغ وريدياً تعاد مرة واحدة وتتبع بـ 0.1 ملغ وريدياً إلى جرعة كلية 1 – 3 ملغ) تعطى لمعاكسة السبات المحدث بالبنزوديازيبينات أو المهدئات **

* يتماشى مستوى الغلوكوز مع مستوى الوعي بشكل سيئ في حالة نقص سكر الدم الهذيان والسبات والتخليط ذكرت مع تراكيز غلوكوز دم تتراوح بين 2 – 60 ملغ/دل
** لا يستطب في السبات مجهول السبب لأن الاختلاجات قد تثار عند المرضى مفرطي جرعات الأدوية العديدة الحاوية بنزوديازيبينات مع مضادات اكتئاب ثلاثية الحلقة أو كوكائين

**تحريض الاستجابة الحركية يتطلب تطبيق المنبه الألمي بحيث يستجيب المريض جيداً له. يوضع مساعدا المريض في وضعية نصف انعطاف ويطبق المنبه على الرأس أو الجذع. الضغط القوي على الحافة فوق الحجاج أو قرص جلد الصدر أو داخل الذراع هي الطرق الأكثر فعالية. يمكن استخدام الضغط على سرير الأظفار أيضاً ولكنه يجعل مراقبة حركة الطرف العلوية أصعب.**

**ويظهر الشكل (112 – 1) الفحص العصبي لمريض لديه آفة كتلية ممتدة في نصف الكرة المخية كتل نصف الكرة المخية في مراحلها الباكرة (بداية الدماغ البيني أي تصيب الدماغ فوق المهاد) تولد حركات مناسبة لطرف علوي واحد اتجاه المنبه الألمي وحركة الذراع المقابل الضعيفة تدل على الخزل الشقي فيه. وهذه الحركة الثانوية لدى المريض المسبوت توجه العمل نحو تشخيص كتلة في نصف الكرة المخية وما إن تمتد الكتلة لتصيب المهاد (نهاية الدماغ البيني) تصبح الاستجابة للألم هي عطف الذراع الانعكاسي المترافق مع بسط الساقين ودورانها الداخلي (وضعية فصل القشر) ويشاهد عدم تناظر الاستجابة في الأطراف العلوية ومن جهة أخرى وجود أذية دماغية في مستوى الدماغ المتوسط يغير منعكس الوضعة في الذراعين ويستجيب كلا الذراعان والساقان بالانبساط (وضعية فصل الدماغ) وفي هذه المستوى يغيب عدم التناظر وتصبح الحدقتان بحجم متوسط وتفقد الاستجابة للضوء في جانب واحد بداية ثم في الجانبين. ومع الامتداد الأبعد للإصابة تجاه الجسر تصبح العلامة الأكثر تواجداً هي غياب الاستجابة للمنبه الألمي على الرغم من إمكانية حدوث حركات نخاعية بعطف الساقين. الوضعيات التقليدية مبينة في الشكل (112 – 1) وعدم تناظرها الواضح يدعم بشدة وجود آفة كتلية. وبالرغم من ذلك فإن المريض في المراحل الباكرة للسبات غالباً لا يأخذ الوضعيات الكلاسيكية لفصل القشر أو فصل الدماغ المبينة في الشكل (112 – 1) ولكن الاستجابة الحركية تكون غالباً حركات جزئية غير طبيعية وغير**



**الشكل 112–2** .تحري علامة برود زنسكي في التخريش السحائي كالذي يشاهد في التهاب السحايا أو النزف تحت العنكبوت.

متناظرة من عطف وبسط الذراعين وإن مقداراً صغيراً من العطف أو البسط غير المتناظر في الذراعين استجابة للمنبه الألمي تحمل نفس المعنى الذي تحمله الحالات التي تحدث فيها الوضعيات الكاملة.

الآفات الاستقلابية لا تؤثر على الدماغ بشكل تدريجي مستوى مستوى كما تفعل الآفات الكتلية ومن النادر أن تحدث علامات حركية غير متناظرة والتي هي نوعية للكتل. الوضعيات الانعاكسية يمكن مشاهدتها ولكن ينقصها عدم التناظر الموجود في فصل القشر الناجم عن الكتل في نصف الكرة المخية ولا تترافق مع غياب تفاعل الحدقات في مرحلة فصل الدماغ.

### تفاعل الحدقات

في السبات الاستقلابي يوجد علامة أساسية للفحص وهي بقاء التفاعل الحدقي، وهذا التفاعل الحدقي يرى في بداية السبات عندما تكون الاستجابة الحركية المناسبة للمنبه الألمي مازالت موجودة، كما يرى في المراحل المتأخرة عندما لا توجد أي استجابة حركية ويغيب التفاعل فقط عندما يكون السبات عميقاً جداً بحيث يتطلب المريض دعم التهوية والضغط الدموي.

### حركات العين الانعكاسية

إن تواجد حركات العين الجانبية المحرضة يعكس سلامة كل من الجسر والدماغ المتوسط. حركات العين الانعكاسية يتم الحصول عليها (الشكل 112 - 1) بتدوير الرأس المنفعل لتحريض السيالة الواردة العصبية من القناة نصف الدائرية إلى الجهاز الدهليزي (لذا تدعى مناورة عين اللعبة) أو بتثبيط وظيفة إحدى القنوات نصف الدائرية وذلك بحقن الماء البارد على غشاء الطبل (الاختبار الحروري). في السبات الاستقلابي قد تفقد حركات العين الانعكاسية أو تبقى سليمة وفقدان حركات العين المحرضة بمناورة عين اللعبة مع سلامة الفعالية الحدقية هو مشخص عملياً للانسمام الدوائي. في السبات الاستقلابي من منشأ غير دوائي مثل قصور الأجهزة العضوي أو الاضطرابات الشاردية أو الحلولية تبقى حركات العين الانعكاسية سليمة.

آفات جذع الدماغ الكتلية تنجم غالباً عن نزف أو احتشاء، تصاب بشكل خاص حركات العين الانعكاسية الجانبية والتي مساراتها بين الجسر والدماغ المتوسط. والوضعيات الانعكاسية لفصل القشر أو فصل الدماغ المميزة لجذع الدماغ شائعة هنا. الآفات المقتصرة على الدماغ المتوسط (مثل صمة منتقلة من القلب إلى قمة الشريان القاعدي) تتظاهر بضعف المنعكسات الحدقية أو غيابها مع أو بدون تحدد حركات العين الأنسية (كلاهما يضبط بالعصب القحفي الثالث).

وفي الآفات المقتصرة على الجسر (مثل نزف داخل الجسر ناجم عن ارتفاع التوتر الشرياني) تكون الحدقتان متفاعلتين ولكن صغيرتين جداً (الحدقة الدبوسية أو الجسرية) والتي تعكس اضطراب بؤري للألياف الودية النازلة إن هذه الآفات نادرة وقد يشاهد الاهتزاز العيني حركات اهتزازية عفوية عمودية نظمية متناظرة أو غير متناظرة. الاختلاجات التي تحدث لدى مرضى الأذية الدماغية الحادة (مثل تلك

الناجمة عن التهاب دماغ أو اعتلال دماغ بفرط التوتر أو نقص أو فرط صوديوم الدم أو نقص أو فرط غلوكوز الدم) أو أذيات الدماغ المزمنة (مثل الخرف. التخلف العقلي) غالباً تؤدي إلى سبات مديد بعد النوبة ويظهر الفحص حدقات متفاعلة وحركات عينية محرضة (وذلك في غياب المعالجة المفرطة بمضادات الصرع) وعادة يوجد ارتفاع في أصابع القدم أو علامات بؤرية (خزل Todd) وإن النوبات غير الاختلاجية وخاصة الخبل ذو الموجة المؤنفة قد تحدث لدى مريض بدون قصة صرع ويوضع التشخيص بواسطة تخطيط الدماغ الكهربائي (انظر الفصل 125).

## الإنذار في السبات

في حالة السبات بعد توقف القلب فإن إنذار الشفاء يمكن تحديده من خلال العلامات السريرية. إن عودة تفاعل الحدقات خلال 24 ساعة والحركات الهادفة خلال أول 72 ساعة بعد توقف القلب تترافق بشكل كبير مع نتائج جيدة (الجدول 112 - 4) ومع ذلك سجلت حالات نادرة من الشفاء المتأخر.

## الحالات المشبهة بالسبات

المرضى المحبوسين (Locked in) هم المرضى الذين تصيب الآفة لديهم (غالباً نزف أو احتشاء) جذع الدماغ بشكل معترض تحت مستوى التشكلات الشبكية (لذا يكون الوعي سليماً) وفوق مستوى النويات التنفسية في البصلة (لذلك تبقى الوظيفة القلبية التنفسية سليمة)

الجدول 112 – 4. الاحتمال المئوي لعودة الوظائف بعد سبات توقف القلب

| العلامة | عدد الأيام بعد توقف القلب | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 3 | 7 |
| لا استجابة لفظية | 13 | 8 | 5 | 6 |
| لا فتح عينين | 11 | 6 | 4 | 0 |
| حدقات غير متفاعلة | 0 | 0 | 0 | 0 |
| لا حركات عينية عفوية | 6 | 8 | 2 | 0 |
| لا استجابة حرورية | 5 | 0 | 6 | 0 |
| وضعية انبساطية | 18 | 0 | 0 | 0 |
| وضعية انعطافية | 19 | 3 | 0 | 0 |
| لا استجابة حركية From levey (N = 120) | 4 | 3 | 0 | 0 |
| لا استجابة للألم بفتح العينين | 31 | 8 | 0 | 0 |
| غياب الاستجابة الحركية الانعكاسية | 25 | 9 | 0 | 0 |
| حدقات غير متفاعلة (From Edgren N = 131) | 17 | 7 | 0 | 0 |

الجدول (112 - 5) ومثل هؤلاء المرضى يكونون مستيقظين عيونهم مفتوحة ويتناوب عندهم النوم واليقظة ولكن الطريق النازلة عبر جذع الدماغ والضرورية من أجل التكلم الإرادي وحركات الأطراف مقطوعة. حركات العين الإرادية خاصة العمودية تبقى سليمة ويفتح المرضى أعينهم ويغلقونها أو يحدث عدد مناسب من حركات الرفيف عند الإجابة على الأسئلة وتخطيط الدماغ الكهربائي عادة طبيعياً وهذا يعكس وظيفة قشرية طبيعية.

تشخيص عدم الاستجابة النفسية يتم باستبعاد الأسباب الأخرى ويظهر الفحص العصبي حدقات متفاعلة ولا يظهر وضعيات انعكاسية استجابة للألم. حركات العين خلال مناورة عين اللعبة تبدي تحرك عيني إرادي بديلاً عن حركات العين الجانبية الانعاكسية الناعمة غير المثبطة المشاهدة في السبات. الاختبار الحروري بالماء البارد أما يثير المريض بسبب الانزعاج أو يحرض رأرأة يتواسطها القشر بديلاً عن الانحراف المقوي النوعي للسبات.

إن حركات العين الجوالة المتوافقة البطيئة الناجمة عن السبات الاستقلابي لا يمكن تقليدها لذا نستبعد عدم الاستجابة نفسية المنشأ. بالإضافة إلى أن إغلاق العين غير الكامل البطيء وغير المتناظر المشاهد بعد فتح العين المنفعل عند المريض المسبوت لا يمكن أن يكون زائفاً ولذلك هذه العلامات تنفي السبات نفسي المنشأ وبالمقابل فإن المرضى الواعين غالباً يظهرون مقوية عضلية إرادية في الأجفان خلال فتح العين المنفعل.

إن تخطيط الدماغ الكهربائي في حالة عدم الاستجابة النفسية عادة يكون ذا طبيعة استيقاظية طبيعية مع نظم تفاعلي خلفي عند فتح وإغلاق العينين عند مرضى الخبل الجامودي إعطاء لورازيبام يوقظ المريض. وفي الحالة النباتية المستمرة (PVSs) يستيقظ المرضى من السبات ولكنهم لا يستعيدون الإدراك ويتظاهر الإستيقاظ بفتح العينين ودورات من النوم والاستيقاظ. إن الجهاز الشبكي المفعل لجذع الدماغ يكون سليماً فيحدث الاستيقاظ ولكن الاتصالات إلى القشر مقطوعة فلا يحدث الإدراك. وإن المظاهر السريرية لا تختلف باختلاف السبب (الجدول 112 - 6) وإن مرضى PVS يفتحون عيونهم بالنهار واستجابة للأصوات العالية وتحدث الرفرفة العينية مع الأضواء الساطعة وتتفاعل الحدقات وتحدث الحركات العينية عفوياً وبإجراء مناورة عين اللعبة وتبقى حركات التثاؤب والمضغ والبلع وأحياناً التصويت الحلقي والدماغ سليمة. حركات العين الجوالة العفوية (بطيئة جداً وبسرعة ثابتة) تكون مميزة بشكل خاص ومزعجة لزوار المريض لأن المريض يبدو وكأنه ينظر في أرجاء الغرفة. إن منشأ حركات العين من جذع الدماغ يُثبت بأنها بالأساس توجه بالمنعكس العيني الرأسي (عين اللعبة). يمكن أن تتحرك الأطراف ولكن الاستجابة الحركية تكون مجرد بدائية ويؤدي الألم غالباً إلى وضعيات فصل القشر أو فصل الدماغ أو أجزاء من هذه الحركات.

تسمى الحالة النباتية مستمرة اصطلاحاً إذا بقيت 3 أشهر في أذيات الدماغ غير الرضية و12 شهراً في أذيات الدماغ الرضية والتقرير أن الحالة النباتية المستمرة ستبقى دائمة لا يمكن أن يحدد بشكل مطلق وإن التنبؤ بأن أياً من مرضى الحالة النباتية في المراحل الباكرة سيبقى في هذه الحالة ليصبح ضمن فئة الحالة النباتية المستمرة صعب جداً في الرضوض بشكل خاص إن أذيات الجسم الثفني

**الجدول 112 – 5. متلازمة المريض المحبوس Locked in**

| |
|---|
| **الملامح السريرية** |
| العيون مفتوحة |
| الحدقات متفاعلة |
| حركات عينية إرادية عمودية استجابة للأوامر |
| أخرس وأبكم |
| شلل رباعي |
| تناوب النوم واليقظة |
| **الأسباب** |
| الأذيات الجسرية الوعائية (شائعة) |
| رض على الرأس، أورام جذع الدماغ، انحلال النخاعين الجسري (نادر) |
| **احتمال الشفاء** |
| البدء 1 – 12 أسبوع (وعائي) * أو |
| البدء 4 – 6 أشهر (غير وعائي) * |
| **دلائل حس الإنذار** |
| CT طبيعي |
| شفاء باكر لحركات العين الجانبية * |

* متعلق بالعناية

**الجدول 112 – 6. الحالة الانباتية المستمرة أسباب السبات***

| |
|---|
| رض (أذية محور عصبي منتشرة) |
| توقف القلب أو نقص تروية (نخر لويحي في القشر المخي مع/ أو تنخر مهادي) |
| احتشاء ثنائي لنصفي الكرة المخية |
| التهاب سحايا قيحي أو التهاب دماغ (أذية قشرية) |
| أحادي أكسيد الكربون |
| السبات بنقص سكر الدم المديد |

* الحالة الانباتية قد لا تبدأ بالضرورة مع السبات لكن يمكن أن تتطور كمرحلة نهائية للأمراض العصبية التنكسية (مثل داء الزهايمر) لدى البالغين أو الأطفال وقد ترافق أيضاً الشذوذات التطورية الخلقية الشديدة للدماغ مثل غياب الدماغ.

**والناحية الظهرية الوحشية لجذع الدماغ والتي تظهر على MRI بين الأسبوعين 6 و8 بعد الرض ترتبط مع استمرارية الحالة النباتية لسنة في حالات نادرة قد يبدي المرضى تحسناً متأخراً ولكن لا يعودون إلى الوضع الطبيعي**

**إن الدراسات التصويرية للدماغ تظهر نتائج الأذية المسببة لكنها ليست مشخصة لـ PVS. ويظهر التنظير الطيفي بالرنين المغناطيسي نقصان في الواسم العصبي N acetylaspartate وإن التصوير المقطعي البرتروني أظهر نقصان استخدام الغلوكوز ونقصان الجريان الدموي الدماغي لكن مثل هذه الدراسات نادراً ما تكون مشخصة. والاستجابات المحرضة غير مفيدة هنا**

**يعرف موت الدماغ بالتوقف غير العكوس لوظيفة الدماغ. ولذلك موت العضوية يمكن تحديده على أساس موت الدماغ وبالرغم من أن بعض التفاصيل تحدد من قبل القانون المحلي فالتعريف القياسي يسمح بتشخيص موت الدماغ بعد تأكيد التوقف غير العكوس لكل وظائف**

**الجدول 112 – 7. معايير توقف الوظيفة الدماغية***

| المكان التشريحي المفحوص | العلامة المؤكدة |
|---|---|
| نصف الكرة المخية | عدم استجابة وعدم استقبال المنبه الحسي يتضمن هذا الألم** |
| الدماغ المتوسط | الحدقات غير متفاعلة*** |
| الجسر | غياب حركات العين الانعكاسية + |
| البصلة | توقف التنفس++ |

* الاختبار المتتالي ضروري للتشخيص السريري لموت الدماغ على الأقل 6 ساعات لكل الحالات و24 ساعة على الأقل في حال أذية الدماغ الإقفارية اللاموكسجة

** المريض لا يتهيج ولا يئن ولا يقطب جبينه أو يسحب أطرافه منعكسات شوكية فقط (منعكسات وترية عميقة، منعكس عطف الأخمصين، سحب الأخمصين، منعكسات عنقية مقوية) كلها قد يحافظ عليها.

*** أسهل ما تقيم بالضوء الساطع بمنظار العين المشاهد عبر عدساته المكبرة عند تركيزها على القزحية. الحدقات غير المتفاعلة إما بوضع متوسط (كما ستكون في الموت) أو متسعة كما هي غالباً في حال تسريب الدوبامين.

+ لا يوجد حركة عينية نحو جهة غشاء الطبل الذي حقن فيه 50 مل من الماء المثلج الاستجابة العينية المخية (عين اللعبة) غائبة دوماً في حال غياب المنعكس العيني الدهليزي.

++ لا يوجد حركات تهوية في حالة تنبيه CO2 أعظمي (≤ 60 ملم زئبقي وبانقطاع التنفس سيرتفع PCO2 بشكل منفصل 2 – 3 ملم ز/د) فصل جهاز التهوية عن أنبوب داخل الرغامى وإدخال قنية مع 6 ل/ دقيقة O2

**الجدول 112 – 8 . المعايير الاستثنائية لموت الدماغ**

| |
|---|
| النوبات الصرعية |
| وضعية فصل المخ أو فصل القشر |
| الأدوية المسكنة |
| انخفاض حرارة الجسم < 32.2 ْم |
| حصار عضلي عصبي |
| صدمة |

**الجدول 112 – 9. الفحوص المؤكدة لموت الدماغ**

| |
|---|
| **تخطيط الدماغ سوي الكهربائية** |
| السبات العميق الناجم عن الأدوية المهدئة أو انخفاض الحرارة تحت 20 ْم يمكن أن يعطي تسطح في EEG، والمرضى الذين لديهم موت دماغي سريري قد يبقى لديهم فعالية دماغية على EEG لعدة أيام بعد تشخيص موت الدماغ. |
| عدم وجود دوران دموي في التصوير الوعائي |
| وهو الفحص الأكثر موثوقية وتأكيداً (وإن دور الدوبلر عبر القحف ما زال غير مؤكد) |

**الدماغ بما فيها وظائف جذع الدماغ بالجدول (112 – 7)**

**إن تأكيد اللاعكوسية يتطلب أن يكون سبب السبات معروفاً وأن يكون السبب كافياً لتفسير الموجودات السريرية لموت الدماغ وكذلك غياب المعايير الأستثنائية الجدول (112 – 8) وإن الفحوص المؤكدة تستخدم أحياناً ولكنها غير مطلوبة لتأكيد التشخيص (الجدول 112 – 9).**

ينجم عن موت الدماغ توقف الانقباض القلبي غالباً خلال أيام (وسطياً 4أيام) حتى لو استمر الدعم التنفسي وإن الشفاء بعد التأكد التام من موت الدماغ لم يحدث أبداً وينجم عن إزالة التهوية نظم نهائي معظم الحالات حصار قلب تام بدون استجابة بطينية أو نظم وصلي أو تسرع قلب بطيني قد تحدث حركات من منشأ نخاعي صاف لحظة توقف التنفس النهائي (أو خلال اختبار وقف التنفس في غياب إعطاء الأكسجين المنفعل) والتي هي عبارة عن تقوس في الظهر ودوران في العنق وصلابة الساقين وعطف بالطرفين العلويين.

الفصل 113

# اضطرابــــات النـــــوم

## البيولوجيا العصبية للنوم

إن الوظيفة الدقيقة للنوم غير مفهومة بشكل كامل. وإن فترات الراحة موجودة في كل الأنظمة الحيوية ويحدث النوم لدى الزواحف والطيور وتقريباً جميع الثديات تنام وتحلم. والنوم ضروري للحياة. وإن حرمان الفئران من النوم يؤدي إلى موتها خلال شهر تقريباً. وقد تم عزل العوامل الداخلية المحدثة للنوم ولكن لم يتم التعرف عليها بشكل كامل.

يخضع الاستيقاظ لعمل الجهاز الشبكي المفعل في جذع الدماغ والذي يمتد إلى المهاد والقشر. يحتوي الجسر المركز المولد لنوم حركات العين السريعة REM والذي يلعب دوراً في التخيلات العشوائية للأحلام. مراحل النوم (الجدول 113 - 1) والتي يتم التعرف عليها بتخطيط الدماغ الكهربائي والسلوك تترافق مع اضطرابات نوعية في النوم. في نوم REM يكون EEG مشابهاً لما يشاهد في مرحلة اليقظة ويتميز بتواترات مركبة منخفضة الفولتاج وحركات عينية سريعة مفاجئة وحركات انتصاب قضيبي وغياب الفعالية العضلية الكهربائية (فقدان المقوية العضلية) وإن نوم REM يحتل 20 - 25٪ من زمن النوم. والمرضى الذين يستيقظون من مرحلة نوم REM يذكرون لقطات حلم حية. نوم اللاريمي NREM يفتقد هذه الظاهرة الخاصة ويترافق مع بطء EEG.

## الأرق

إن الأرق هو الشعور بعدم كفاية النوم إما الكمية أو النوعية فعادة لا يترافق مع نعاس نهاري والمدة الطبيعية للنوم عند الشخص تتراوح ما بين مدة قصيرة 4 ساعات إلى مدة طويلة 11 ساعة في اليوم.

إن تشخيص وعلاج الأرق يعتمد على قصة المريض. هل المشكلة ذات بداية حديثة أم أنها مزمنة؟ هل لدى المريض تغيرات نفسية أو تغيرات طبية أو تغيرات دوائية مرافقة؟ الجدول (113 - 2، 113 - 3) هل العرض هو إعاقة بدء النوم وهل هناك استيقاظات متكررة خلال النوم (استثارة) أو استيقاظ مبكر أو أن النوم طبيعي ولكنه لا يعيد النشاط؟ هل يعاني المريض من استثارة جزئية (القصة تؤخذ عادة من شريك السرير) اضطرابات التنفس أو حركات غير إرادية؟ وكل شكل من أشكال الأرق هذه له تشخيص تفريقي مختلف. أرق الحالة Situational insomnia قد يترافق مع ظروف خارجية الشدات الحياتية، موت أحد أفراد العائلية ظروف العمل مكان نوم جديد أو شريك جديد. تغير العمل، فتور الدفق/اكتئاب داخلي المنشأ. وإن الاكتئاب يثبط مرحلة REM والمرحلة الرابعة من النوم والتي تعود بعد العلاج غير الدوائي وبشكل أقل بعد العلاج الدوائي للاكتئاب. يحدث الأرق السلوكي المزمن لدى أشخاص لديهم شخصية مميزة محرضة للتأمل والإثارة العاطفية وزيادة الفعالية الذاتية. وتركيز المريض على عدم قدرته على النوم يدخل المريض في حلقة معيبة.

إن علاج الأرق الجدول (113 - 4) يتضمن التزويد بجو مثالي للنوم واستخدام المهدئات لفترة قصيرة حسب الحاجة أما المرضى الذين يعانون من الأرق المستمر يجب التفكير لديهم بسبب معين مثل توقف التنفس أو الإثارة غير الطبيعية بما فيها الحركات الدورية في الأطراف.

## الاستثارة غير الطبيعية

ينجم عن الاستثارة غير الطبيعية الإحساس بعدم كفاية النوم. فمتلازمة الساق المتهيجة Restlessleg Syndrome وهي الحاجة الملحة لتحريك الساقين عند بداية النوم أو وجود شكوى من إحساس عميق في الطرفين السفليين عند بدء النوم وتتحسن لفترة قصيرة بالمشي أو التدليك أو تحريك الأطراف. ويساعد إعطاء Sine met (كاربي دوبا وليفودوبا) (بداية 100/25 مغ قبل نصف ساعة من النوم) والعلاج المفضل حالياً هو مشابهات الدوبامين Pramipexde (Miropex) (0.375 إلى 0.75 مغ/يوم) أو Pergolide (Permax) 5/مغ قبل ساعتين من النوم. أحياناً قد تكون متلازمة الساق المتهيجة عرضاً لمرض عصبي أساسي ولكنها في أغلب الحالات مجهولة السبب والقصة العائلية شائعة لهذه المتلازمة.

وتترافق حركات الأطراف الدورية عادة مع متلازمة الساق المتهيجة وتكون الحركات قصيرة وتتضمن عطف ظهري متكرر للإصبع الكبير أو عطف أخمصي للقدم خلال المراحل II,I من النوم. وقد يفيد استخدام الكلونازيبام. والحركات العضلية الرمعية التي تصيب الجسم أو نفضات الأطراف في بداية النوم موجودة لدى حوالي 80٪ من الأشخاص الأصحاء. وإن تطاول هذه الحركات خلال نوم اللاريم يسمى النوم الرمعي العضلي وهذا عادة لا يتطلب أي معالجة.

## توقف التنفس أثناء النوم

إن توقف التنفس الانسدادي يحدث لدى 2 - 5٪ من البالغين في الولايات المتحدة ويصيب بشكل أساسي الرجال متوسطي العمر أو الكهول والتظاهرة النموذجية هي مريض بدين لديه شخير عال يعاني من استثارات متعددة أو استيقاظ خلال النوم مع لهاث وقد تحدث

الجدول 113 – 1. مراحل النوم ومميزاتها والاضطرابات المترافقة معها

| مرحلة النوم | تخطيط الدماغ ECG | حركات العين | تخطيط الفعالية العضلية الكهربائية | الخيالات | اضطراب النوم |
|---|---|---|---|---|---|
| سُهاد Wakefulness | فعالية ألفا وبيتا (فولتاج منخفض سريع) | عشوائية سريعة | فعالة وعفوية | حية . خارجية | الأرق |
| ما قبل النوم presleep | نقصان نظم ألفا | ناقصة | ناقصة | خارجية | متلازمة الساق المتململة النوم ذو البداية الرمعية العضلية |
| نوم اللاريمي NREM | | | | | |
| مرحلة أولى (نعاس) | فعالية بيتا | بطيئة متدحرجة | خفيفة دورية | قليلة النشاط | حركات الساق الدورية في النوم الرمعي العضلي |
| مرحلة ثانية (نوم سطحي) | مغازل النوم معقدات K | بطيئة أو غائبة | خفيفة | غير حية | – |
| مرحلة ثالثة ورابعة نوم الموجات البطيئة | فعالية دلتا | غائبة | خفيفة | – | المشي أثناء النوم . الخوف من النوم |
| نوم الريم | منخفضة الشدة . غير منتظمة | مفاجئة حركات العين السريعة | غائبة فقدان مقوية REM | حية . شاذة | كوابيس . اضطراب سلوك REM |
| الانتقال من النوم لليقظة | غياب التباطؤ | عشوائية | فعالة | شلل نوبي أهلاس أثناء الاستيقاظ | – |

الجدول 113 – 2. الأرق دوائي المنشأ

| |
|---|
| الكافئين أو الأدوية الحاوية على الكافئين والماعة بدون وصفة (في المرضى المؤهبين) |
| الكحول (يسرع من بدء النوم ولكن يزيد الاضطرابات التنفسية المتعلقة بالنوم ويحدث تقطع النوم والاستيقاظ المبكر) |
| الستيروئيدات القشرية |
| مضادات الاكتئاب |
| الموسعات القصبية |
| محرضات الجملة العصبية المركزية |
| المهدئات قصيرة الأمد (في حال السحب) |

الجدول 113 – 3 . الحالات الطبية أو العصبية المترافقة مع الأرق

| |
|---|
| الألم (خاصة الألم الهيكلي أو التهاب المفاصل) |
| قصر النفس وقصور القلب الاحتقاني (الزلة الانتيابية الليلية) |
| اضطرابات فرط الحركية المعوية والإسهال الليلي |
| اضطرابات الأكل والجوع |
| الاضطرابات العصبية التي تؤثر على الحركات الطبيعية خلال النوم (سكتة التصلب المتعدد . داء باركنسون) |
| الصداع الليلي (العنقودي والصداع النومي hypnic) |
| التقدم بالسن (زيادة الاستيقاظ بين نوم REM* وغير REM. القيلولة النهارية تقصر النوم الليلي والنوم عند الغروب) |
| العيش في المرتفعات العالية (نقص الأكسجة . اضطراب التهوية . التنفس الدوري . الاستيقاظات المتعددة) |

* حركات العين السريعة

مئة مرة أو أكثر كل ليلة وتستمر الواحدة منها أقل من 10 – 30 ثانية. وينتج عن هذا النوم المجزأ نعاس نهاري واضطراب الأداء في العمل تحرض النوبات بشرب الكحول قبل النوم كما تتحرض بالأدوية المهدئة المنومة. إن وضعية الاستلقاء للنوم هي الوضعية الأسوأ ويجب أن يؤكد التشخيص في مختبر للنوم فوجود أو غياب الجهد التنفسي يفرّق بين الأسباب الانسدادية والأسباب المركزية.

يتضمن العلاج الوقائي إنقاص الوزن وتجنب الكحول. واستخدام الضغط الإيجابي المستمر على الطرق الهوائية يؤدي إلى تحسن الأعراض في معظم المرضى.

## نظائر النوم

نظائر النوم هي اضطرابات حركية متعلقة بالنوم مع أو بدون مظاهر ذاتية مستقلة والتي تؤدي إلى استثارات جزيئة قصيرة لا تترافق مع نعاس نهاري وهي أكثر شيوعاً في الطفولة لكنها قد تحدث لدى البالغين. يحدث المشي أثناء النوم لدى أكثر من 10٪ من الأطفال لدى معظمهم قصة عائلية لهذه الحالة.

**الجدول 113 – 4. علاج الأرق**

علاج الاكتئاب

اجتناب الأدوية المنبهة

تهيئة بيئة نوم مثالية (حرارة مثالية ، ضوء ، ضجة محيطية ، أوقات نوم منتظمة زيادة الفعالية النهارية ، فعالية تعلمية هادفة مثل القراءة الهادئة)

تجنب الأدوية والكحول

علاج دوائي (يعطى لفترة وجيزة فقط لأن التحمل يتطور خلال أسابيع)

Triazolam (Halcion) أو Zolpidem (Ambien) (فعالية سريعة نصف عمر حيوي قصير لبدء النوم)

Flurazepam (Dalmane) أو quazepam (Doral) (فعالية أطول في الحفاظ على النوم)

Zaleplon (Sonata) فعالية قصيرة جداً لا ينتمي للبنزوديازيبينات يستعمل للاستيقاظ الليلي

ومن أجل النوم وقت الغروب Trazodone أو Zolpidem

يحدث هذا السلوك خلال المراحل IV, III للنوم وقد يكون مجزأ مثل مجرد الجلوس في السرير ومن الصعب إيقاظ المريض خلال هذه الحادثة والمريض لا يتذكرها وتحدث هذه الحالات غالباً في الساعات الأولى للنوم وتستمر لفترة قصيرة (< 10د) لكنها قد تكون متكررة ومخاوف النوم عادة تكون مرافقة وتحدث في نوم اللاريم (NREM) وتتضمن استثارة ذاتية شديدة وتصويت عالٍ وحركات واضحة ومن الصعب إيقاظ المريض ومن الصعب أن يتذكر الحالة. ويمكن التخفيف من النوبات باستخدام البنزوديازيبينات وتتميز الكوابيس عن مخاوف النوم بأنها تحدث خلال مرحلة الريم لذلك فالفعالية الحركية تكون محدودة والتصويت أقل حدة ومن السهل إيقاظ المريض ويتذكر المريض أحلام حية. أما الاضطراب السلوكي للنوم فهو من نظائر النوم غير الشائعة يصيب الأعمار المتوسطة أو الرجال كبار السن أو مرضى آفات الجملة العصبية المركزية التنكسية فغياب الشلل العضلي المعتاد المميز لنوم الريم (الناتج عن غياب الفعالية الكهربائية العضلية خلال هذه المرحلة يعرف بفقدان المقوية في الريم) يسمح بظهور السلوك الحركي لنوم الريم والذي يكون عادة عنيفاً ويؤذي المريض نفسه أو يؤذي شريكه في النوم يتذكر المريض مشاهد حية عند الاستيقاظ والعلاج الفعال هو الكلونازيبام.

## السبخ أو النوم الانتيابي Narcolepsy

وهو عبارة عن النوم الزائد خلال النهار ويترافق مع اضطرابات في نوم الريم ويلاحظ انخفاض العصبونات المعدلة للنوم والمحتوية على ببتيد هيبوكريتين Hypocretin في تحت المهاد وانخفاض تركيز هذا الببتيد في السائل الدماغي الشوكي في مرضى السبخ وقد اقترح السبب التنكسي قد يترافق السبخ مع الجمود وأهلاس الحرمان من النوم وشلل النوم وإن بداية السبخ عادة تكون بين العقدين الثاني والرابع.

فرط النوم السبخي يحدث أثناء الجلوس في الفعاليات التي تتطلب الجلوس الطويل وفي حال الضجر ولكن قد يحدث أثناء المحادثة أو الوجبات أو قيادة السيارة. ونوبات النوم المحدثة تكون قصيرة وتواترها قليل التغير لدى المرضى بعد الشهور الأولى من الاضطرابات يوضع التشخيص بناء على قصة النعاس النهاري الزائد وغياب اضطرابات النوم الليلية وبداية النوم بمرحلة الريم مع اضطرابات فحوص النوم الكامنة المتعددة والتي تجرى في مختبر النوم وتحدث النتائج الإيجابية الكاذبة لدى مرضى الاكتئاب والسحب الدوائي والحرمان من النوم.

يبدأ علاج السبخ بمرة إلى ثلاث مرات من النوم النهاري تستمر الواحدة منها 15 – 20 دقيقة أما العلاج الدوائي مع المنبهات (ميتيل فينيدات 10 – 60 مغ أو ديكسترو أمفيتامين 5 – 50 مغ/يوم) من النادر أن تحدث راحة كاملة من النعاس النهاري. Moda Finil من مشابهات α الأدرينرجية 200 مغ كل صباح هو الخط العلاجي الأول.

نوبات الجمدة تترافق في مراحلها الأخيرة مع السبخ في 70٪ من المرضى وقد افترض السبب بأنه انخفاض تفعيل الهيبوكريتين للعصبونات المقوية للمونوأمين في جذع الدماغ.

وإن ظاهرة الجمدة هي عبارة عن فقدان مقوية عضلية انعكاسية قصيرة ومحرضة عاطفياً (جزئية أو معممة) لا تصيب العضلات التنفسية. ويعتبر الضحك من أكثر الأسباب المحدثة لها. ويمكن إضعاف هجمات الجمدة باستخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل الكلوميبرامين 10 – 150 مغ/يوم.

# الفصل 114

# المتلازمـــات القشـــرية

## التشريح

يتصل نصفا الكرة المخية عن طريق حزمة كبيرة من ألياف المادة البيضاء هي الجسم الثفني. ويشكل كل نصف كرة مخية أربع مناطق مميزة تشريحياً ووظيفياً وهي الفصوص الجبهية والصدغية والجدارية والقفوية نصفا الكرة المخية تكمل الواحدة منهما الأخرى في عدد من الأعمال السلوكية والحسية الحركية وبالرغم من هذا تتوضع وظائف معينة . خاصة اللغة واستخدام اليد اليمنى والإدراك المكاني بصرياً . في نصف كرة مخية واحد فالوظيفة اللغوية على سبيل المثال تتوضع في نصف الكرة المخية اليسرى في 95٪ من البشر على الرغم من أن 15٪ من البشر يستخدمون اليد اليسرى فالقليل منهم فقط يبدي سيطرة نصف كرة مخية يمنى للغة وإن وظائف الإدراك المكاني بصرياً تخدّم بواسطة نصف الكرة المخية الأيمن (غير المسيطر)

يفصل شق رولاندو القشر الحركي (التلفيف أمام المركزي) عن القشر الحسي (التلفيف خلف المركزي) وفي هذه المناطق يتوضع التمثيل القشري لأجزاء الجسم المختلفة الحركي (في الفص الجبهي) والحسي (في الفصل الجداري).

## المتلازمات حسب المنطقة

إن أخذ القصة المرضية الدقيقة والفحص السريري الجيد والذي يتضمن فحص الحالة العقلية المصغر الجدول (115 - 4) مفيد جداً ليس في تحديد أماكن الآفات الدماغية فقط بل وفي تحديد المسببات أيضاً والجداول (114-1) إلى (114-4) تلخص بعض المظاهر السريرية التي تظهر عند إصابة منطقة معينة من نصفي الكرة المخية ويؤثر معدل تطور الأعراض والفترة الزمنية لتطورها على التظاهرات السريرية.

وإن التمثيل الدقيق للأعضاء في القشر الحسي والحركي قد يسمح بالتحديد الدقيق لمكان الآفة فعلى سبيل المثال العلامات الحسية والحركية المقتصرة على الأطراف السفلية قد تشير إلى آفة ما حول الشق السهمي بينما العلامات التي تصيب الوجه والطرف العلوي قد تشاهد في الآفات المتوضعة في المنطقة القشرية الجانبية.

### الحبسة

الحبسة أو عسر الكلام يشير إلى فقدان أو اضطراب وظيفة اللغة كنتيجة لأذية مراكز اللغة الخاصة في نصف الكرة المخية المسيطر. وهي مميزة عن الرتة. والتي هي اضطراب في لفظ الكلام. والأنماط الرئيسة للحبسات مدرجة في الجدول (114 - 5) ويتم المسح السريري الجيد للحبسة بجعل المريض يقرأ أو يكتب جملة. تصاب الكتابة عادة بشكل ثابت في مرضى اضطراب اللغة والاستثناء يحدث في متلازمة اللاقرائية بدون لا كتابية هذه المتلازمة تنتج عن آفة وعائية في الشريان المخي الخلفي لنصف الكرة المخية المسيطر بحيث يتم انفصال المركز اللغوي للمريض عن القشر البصري المعاكس (غير المصاب) ومثل هؤلاء المرضى يستطيعون كتابة جملة ولكنهم غير قادرين على قراءة ما كتبوا ويتطلب التقييم السريري للحبسة فحص طلاقة الكلام والفهم والتكرار والتسمية والقراءة والحساب والكتابة.

واللاتسمية (الصعوبة في تذكر أسماء الأشياء) لها أهمية قليلة في تحديد مكان الآفة.

تتميز حبسة بروكا باضطراب شديد في طلاقة الكلام مع اضطراب عميق بالتعبير في كل من الكلام والكتابة قد يتأثر الفهم بشكل خفيف والاضطراب اللغوي عادة يترافق بشكل ثابت مع ضعف في الوجه والذراع المقابلين كنتيجة لقرب التمثيل القشري الحركي من منطقة بروكا الكلامية.

حبسة فيرنكيه تتميز بعدم القدرة على فهم الكلام أو اللغة المكتوبة والمرضى المصابين يتكلمون بطلاقة ولكن الكلام عديم المعنى وقد يستخدمون كلمات قريبة بمعناها من الكلمة المقصودة (حبسة دلالية Semantic Paraphasia) أو كلمات لها نفس وزن الكلمة المقصودة (حبسة حرفية) وبعض مرضى حبسة فيرنكيه لديهم عمى شقي متوافق في الجهة المقابلة.

أما الحبسة الوصلية فتتميز بعدم قدرة المريض على تكرار عبارة محكية على الرغم من أنه فهم المريض طبيعي وتتوضع الآفة المسؤولة عن ذلك في الحزمة المقوسة والتي تصل بين منطقتي بروكا وفيرنكيه. أما الحبسة الشاملة فتنجم عن الآفات الكبيرة في الفص الجبهي بحيث تصاب كل مظاهر اللغة. آفات المناطق اللغوية في نصف الكرة غير المسيطر ينجم عنها اضطراب في نبرة الكلام. على سبيل المثال المرضى الذين لديهم آفات في القسم السفلي للفص الجبهي غير المسيطر (غالباً الأيمن) المشابهة لمنطقة بروكا يتكلمون بصوت رتيب ويفقدون إيقاع الكلام الطبيعي. في حالة الرتة تكون وظيفة اللغة سليمة (والتي يمكن تأكيدها بجعل المريض يكتب جملة) ولكن هذا المريض غير قادر على تركيب الكلام فالرتة تنجم إما عن آفات فوق نووية أو نووية أو محيطية في الأعصاب القحفية السفلية أو عن آفات عضلية أو الوصل العصبي العضلي.

الجدول 114 – 1. متلازمات الفص الجبهي

| الأعراض والعلامات | مكان الآفة |
|---|---|
| ضعف تشنجي مقابل | القشر الحركي الأولي أو قبل الحركي |
| حبسة بروكا | الفص الجبهي السفلي المسيطر |
| انحراف العين القهري | الحقول الجبهية البصرية |
| اضطراب الوظيفة التنفيذية تتال ضعيف | الفص أمام الجبهي الظهري الوحشي |
| الخرس اللاحركي/ السلس البولي | القشر الجبهي الأنسي |
| عدم التثبيط/ عدم الاستقرار العاطفي | القشر الجبهي الحجابي |

الجدول 114 – 2. متلازمات الفص الجداري

| العلامات والأعراض | مكان الآفة |
|---|---|
| فقد الحس المقابل | التلفيف خلف المركزي |
| إهمال أو تجاهل الحس المقابل | التلفيف خلف المركزي (غير المسيطر) |
| حبسة فيرنكيه/ عمه حركي | الجداري السفلي/ القشر الصدغي العلوي |
| اللاحسابية، عمه الأصابع، التشوش يمين يسار، اللاكتابية Gerst mann's symdrome | التليف الزاوي |

الجدول 114 – 3. متلازمات الفص الصدغي

| الأعراض والعلامات | مكان الآفة |
|---|---|
| اللاتسمية/ حبسة حسية | القسم الوحشي من الفص الصدغي المسيطر |
| عمى ربعي علوي مقابل | القسم العلوي الوحشي من الفص الصدغي |
| النسيان | تلفيف حصان البحر |
| سلوك الكشف الفموي، الاستسلام فرط الجنسية (متلازمة Kluver (Bucy | اللوزة (ثنائي الجانب) |
| التوهم البصري (ظاهرة سبق رؤيتها أو ظاهرة الاستغراب) أهلاس سمعية | القسم السفلي الأنسي للفص الصدغي |

الجدول 114 – 4. متلازمة الفص القفوي

| الأعراض والعلامات | مكان الآفة |
|---|---|
| عمى شقي موافق مخالف لجهة الإصابة | القشر المخطط |
| اللاقرائية بدون اللاكتابية | القشر البصلي الأولي (المسيطر) النهاية الخلفية المدورة للجسم الثفني |
| عمه بصري، إنكار العمى (متلازمة Anton) أهلاس بصرية | القسم الأنسي من الفص الصدغي |
| اللاأدائية البصرية، غياب الرأرأة الحركية العينية | القشر الوحشي (الروابط البصرية) |

## العمه واللاأدائية Agnosia and Apraxia

العمه هو عدم القدرة على تمييز منبه حسي معين على الرغم من سلامة الوظيفة الحسية على سبيل المثال العمه البصري هو عدم القدرة على تمييز منبه بصري على الرغم من أن القدرة البصرية طبيعية والتناذرات المشابهة تتضمن عدم القدرة على تمييز الأصوات (عمه صوتي) والألوان (عمه لوني) والوجوه المألوفة (عمه تمييز الوجوه) وعادة الآفات المسؤولة تتوضع في المناطق القفوية الصدغية.

تشير اللاأدائية إلى عدم القدرة على إنجاز الأعمال الحركية المعروفة بالرغم من الذاكرة الكافية والوظيفة الحسية الحركية السليمة لفهم الأوامر. والآفات المسؤولة عادة تقع في المنطقة السفلية من الفص الجداري المسيطر. آفات الفص الجداري الأيمن غالباً ينجم عنها إهمال فراغي نصفي وهنا لا يأبه المريض للمنبهات في الساحة البصرية اليسرى أو في الجزء الأيسر من جسمه. وفي الشكل الخفيف من الإهمال والذي يسمى الجمود Extinetion ينتبه المريض إلى التنبيهات في الجانب المقابل للإصابة الدماغية (الآفة غالباً في الجانب الأيمن) لكن عندما يتعرض لتنبيه ثنائي الجانب في نفس الوقت يستجيب المرضى فقط المنبه في جهة الإصابة (الأيمن). عمه المرض هو نقص وعي المريض لمرضه يرافقه غالباً إهمال مكاني نصفي.

## النساوة Amnesia

تتوضع كل من الذاكرة وآليات التذكر في تلفيف حصان البحر في الفص الصدغي ويلخص الجدول (114 – 6) أشيع اضطرابات الذاكرة.

الجدول 114 – 5. الأنماط الأساسية للحبسات

| النمط | مكان الآفة | الطلاقة | الفهم | الكرار | التسمية | علامات أخرى |
|---|---|---|---|---|---|---|
| بروكا | أسفل الفص الجبهي | ↓ | جيد | ↓ | ↓ | ضعف مقابل |
| فيرنكيه | القسم العلوي الخلفي من الفص الصدغي | جيدة | ↓ | ↓ | ↓ | عمى بشقي موافق |
| الوصلي | التلفيف فوق الهامشي | جيدة | **جيد** | ↓ | ↓ | لا شيء |
| الشامل | **الفص** الجبهي (واسع) | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | **شلل** شقي |

**الجدول 114 – 6. اضطرابات الذاكرة الشائعة**

| |
|---|
| النسيان السليم مع التقدم بالعمر |
| داء الزهايمر وانواع الخرف الأخرى |
| رض الرأس |
| النسيان الشامل العابر |
| متلازمة كورساكوف (عوز التيامين) |
| التهاب الدماغ (الحلأ البسيط) |
| السكتة (الشريان المخي الخلفي) |
| صرع الفص الصدغي |
| الاضطرابات نفسية المنشأ |

ينتج عن تنكس حصان البحر أو اتصالاته عدم القدرة على تشكيل ذاكرة جديدة وهو المرافق المركزي لداء الزهايمر والأذيات الارتجاجية تحدث نساوة شديدة تراجعية (عدم القدرة عل تذكر الحوادث قبل الأذية) ونساوة خفيفة تقدمية (عدم القدرة على تذكر الحوادث بعد الأذية).

يصيب النسيان الشامل العابر خاصة الأشخاص فوق عمر 65 سنة وهو عبارة عن بداية مفاجئة لنسيان الوقت والمكان والذاكرة الحديثة ويستمر أقل من 12 ساعة. يكون المرضى متضايقين ويحتاجون إلى إعادة توجيه وعلى أي حال فهم قادرون على أداء الأعمال المعقدة المكتسبة سابقاً مثل القيادة ولقد تم التعرف على العديد من العوامل المؤهبة مثل الإثارة العاطفية الشديدة والنشاط الفيزيائي والاتصال الجنسي والغطس في الماء البارد. وتكرر الهجمات نادر الحدوث.

تعتبر متلازمة كورساكوف النتيجة النهائية لاعتلال الدماغ لفيرنكيه غير المعالج أو المعالج جزئياً والناجم عن عوز التيامين والمرضى المصابون (معظمهم من الكحوليين أو سيئي التغذية) يحدث لديهم تخليط ورنح في المشية ورأرأة وخزل عيني. وقد تحرض الحالة بإعطاء الغلوكوز ما لم يتم إعطاء التيامين قبله.

إذا لم تعالج الحالة فقد يتطور لدى المريض عدم قدرة شديد لتشكيل ذاكرة جديدة مع عواقب سيئة على المريض. في الحالات المزمنة يتحدث المرضى بحرية كمحاولة لملء فراغ الذاكرة النسيان النفسي المنشأ عادة يصيب الذاكرة طويلة الأمد بالإضافة إلى الذاكرة الحديثة والمرضى أحياناً غير قادرين على تذكر أسمائهم الخاصة وهذا خلافاً لمعظم حالات النسيان العضوية والتي تتأثر فيها الذاكرة قصيرة الأمد وعدم التوجه يكون أعظمياً للزمان والمكان ولا يكون للذات أبداً.



# الفصل 115

# العتاهة واضطرابات الذاكرة

## متلازمات العتاهة الكبرى

تعرف العتاهة بأنها الفقدان المترقي للوظائف الذهنية وفقدان الذاكرة هو التظاهرة الأساسية وتبدي بعض المتلازمات المميزة أنماطاً خاصة من اضطرابات الذاكرة كما تؤدي هذه المتلازمات إلى شذوذات معينة في الإدراك واللغة والتحليلات المكانية والتطبيقات العملية praxis (السلوك الحركي المكتسب) والوظائف التنفيذية (القدرة على التخطيط وترتيب الأحداث). تقسم العتاهة إلى قشرية وتحت قشرية الجدول (115 - 1).

الجدول (115 - 2) يقدم التشخيص التفريقي للآفات العصبية التنكسية المسببة للعتاهة بينما الجدول (115 - 3) يظهر أسباب العتاهة الأخرى تعد الأمراض العصبية التنكسية السبب الأساسي الأشيع للعتاهة وتشاهد في الزهايمر (AD) والعتاهة الجبهية الصدغية وداء جسيمات ليوي المنتشر وغيرها معظم أسباب العتاهة غير قابلة للعلاج تشكل أسباب العتاهة الكامنة القابلة للعلاج أقل من 10٪ من الأسباب ويجب أخذ الآفات البنيوية والانتانية بعين الاعتبار والتفكير في الآفات الاستقلابية والتغذوية. كل مريض لديه عتاهة يجب أن تجرى له فحوص للشوارد والكبد والكلية والوظيفة الدرقية ويعاير V.B12 لديه والدراسات المصلية للإفرنجي. الانتانات المزمنة (انظر الفصل 127) والاستسقاء الدماغي طبيعي الضغط يجب أخذها بعين الاعتبار. كما يجب إجراء مرنان للدماغ في حال ظهور العلامات البؤرية في الفحص العصبي وفي المرضى الذين تكون أعمارهم تحت 65 سنة عند بدء العتاهة. يميز الفحص العصبي النفسي نمط الخلل في الذاكرة والإدراك ويفيد في وضع التشخيص التفريقي. وإن فحص الحالة العقلية المصغر الجدول (115 - 3) هو فحص قياسي يجب أن يجرى مع الفحص عند سرير المريض أو كأداة مسح لمرضى العيادة للتعرف على مرضى العتاهة. ويركز هذا الفحص على الذاكرة واللغة وهو أفضل في تقييم العتاهة القشرية أكثر من تحت القشرية ويجب أن يخضع مرضى العتاهة بالإضافة لفحص الحالة العقلية المصغر إلى فحوص لتقييم التحليل البصري المكاني (رسم ساعة) والتطبيقات العملية (أرني كيف تسرح شعرك)، (أرني كيف تطفئ عود الثقاب) والتخطيط والترتيب (ارسم عدداً من الأحرف والأرقام عشوائياً على ورقة واجعل المريض يصل بينها بنمط حرفي - رقمي متسلسل (مثل 3C, 2B, 1A...).

## داء الزهايمر AD

يشكل AD حوالي 70٪ من أسباب العتاهة عند المتقدمين بالسن ويوجد حوالي 4 مليون شخص مصاب في الولايات المتحدة وهذا الرقم سيتضاعف في عام 2020 بسبب تقدم أعمار الشعوب. AD يحمل المريض والأسرة والمجتمع عبئاً ثقيلاً وقد وجد أن المصاريف السنوية المباشرة وغير المباشرة على هذا المريض تقدر بـ 100 مليون دولار. إن معدل حدوث AD يزداد مع العمر وتصل نسبة المرضى إلى 30٪ من الأشخاص فوق عمر 85 سنة.

ولداء الزهايمر العديد من الأسباب لم تتضح بشكل كامل لكن جميع الأسباب تعطي موجودات سريرية ومرضية متشابهة. يتميز AD تشريحياً مرضياً بالفقدان المترقي للعصبونات القشرية وتشكل لويحات نشوانية وتشابكات ليفية عصبية بين العصبونات وإن المادة النشوانية AB هي المركب الأساسي في اللويحات بينما البروتين tau مفرط الفسفرة هو المركب الأساسي في التشابكات الليفية العصبية. تبدأ الآلية في حصان البحر والقشر الشمي الداخلي وينتشر ليشمل مناطق القشر الترابطي بين الفصوص الصدغي والجداري والجبهي وإن العوز النسبي للأستيل كولين (الناجم عن فقد العصبونات في النوى القاعدية) يفسر إمكانية العلاج العرضي للمريض باستخدام مثبطات الكولين أستيراز مركزية التأثير.

### الآلية المرضية

يصنف AD عادة إلى شكلين I: النمط الوراثي أو العائلي ذو البداية الباكرة والذي يعتبر نادر الحدوث وقد حددت له ثلاثة شذوذات مورثية خاصة. II: النمط الأكثر شيوعاً فرادي ويحدث نموذجياً في الأشخاص فوق عمر 65 سنة الجدول (115 - 5).

إن نمط AD ذو الوراثة السائدة الجسمية والبداية الباكرة قد أعطى أدلة على الإمراضية الجزيئية لداء AD الفرادي. وإن العتاهة المترقية والتغيرات المرضية المميزة لـ AD تشاهد تقريباً عند كل مرضى متلازمة داون (تثلث الصبغي 21) والذين تكون أعمارهم فوق 30 سنة وهذه الملاحظة اقترحت أن يكون الصبغي 21 حاملاً للمورثة المسؤولة عن AD إن المادة النشوانية β هي ناتج تحطم طليعة البروتين النشواني والتي تحمل مورثتها على الصبغي 21. إن العملية الشاذة لتحول طليعة البروتين النشواني إلى الأجزاء النشوانية AB42 قد يكون لها دور مهم في إمراضية AD.

**الجدول 115 – 1. الخصائص المميزة بين الخرف القشري وتحت القشري**

**الخرف القشري**

الأعراض: تغيرات كبيرة في الذاكرة خلل لغوي. خلل الإدراك. اضطراب في التطبيقات العملية

مناطق الدماغ المصابة: القشر الصدغي (الأنسي). القشر الجداري وقشر الفص الجبهي)

أمثلة: داء الزهايمر. داء جسيمات Lewy المنتشر. الخرف الوعائي. الخرف الجبهي الصدغي

**الخرف تحت القشري**

الأعراض: تغيرات سلوكية، اضطراب الشعور والمزاج. البطء الحركي. اضطراب تنفيذي. وتغيرات أقل شدة في الذاكرة

مناطق الدماغ المصابة المهاد. الجسم المخطط. الدماغ المتوسط. الامتدادات المخططة الجبهية

أمثلة: داء باركنسون. شلل فوق النوى متقدم. الاستسقاء الدماغي طبيعي الضغط. داء هنتنغتون. داء كرتزفيلر. جاكوب. التهاب سحايا مزمن.

**الجدول 115 – 2. التشخيص السبب للخرف الترقي عند البالغين**

داء الزهايمر*

داء باركنسون*

داء جسيمات Lewy المنتشر*

الشلل فوق النوى المترقي

التنكس العقدي القشري القاعدي

ضمور متعدد الأجهزة

. التنكس الأسود. المخطط

. التنكس الزيتوني المخيخي الجسري

. متلازمة Shy – Drager

داء هنتغتون

. خرف جبهي صدغي

. داء Pick

. خرف جبهي صدغي بدون آلية مرضية عصبية مميزة

خرف جبهي صدغي بدون مرضى عصبون حركي

داء Hallervorden - S patz

*تشير للأمراض التي تتوفر لها معالجة عرضية

**الجدول 115 – 3. أسباب أخرى للخرف المترقي عند البالغين**

**الأمراض البنيوية أو الرضية:**

استسقاء الدماغ طبيعي الضغط*

التنشؤات+

خرف الملاكمة (ارتجاجات دماغية عديدة ناجمة عن ضربات الملاكمة)

**الأمراض الوعائية:**

الخرف الوعائي*

التهاب الأوعية*

**الأمراض الاستقلابية الوراثية:**

داء ويلسون+

داء Neuronal - ceroid lipofucinosis (داء Kufs)

أمراض خزن الجسيمات الحالة ذات البداية المتأخرة الأخرى

**الأمراض المزيلة للنخاعين أو المخربة له**

التصلب المتعدد*

الحثل الأبيض متغير اللون

**الأمراض الانتانية:**

فيروس نقص المناعة المكتسب نمط 1*

الإفرنجي الثالثي

داء كروتز فيلد، جاكوب

اعتلال الدماغ الأبيض عديد البؤر المترقي

داء ويبل+

التهاب سحايا مزمن+

التهاب سحايا بالمستخفيات+

أسباب أخرى

**الأمراض الاستقلابية والتغذوية**

عوز الفيتامين B12+

عوز التيامين (تناذر فيرنكيه - كورساكوف)+

الكحولية*

**الأمراض النفسية**

الخرف الكاذب الناجم عن الاكتئاب+

*تشير للأمراض التي تتوفر لها معالجة عرضية

+ تشير للأمراض التي تتوفر لها معالجة وقائية أو مصححة.

وقد وجد أن المورثة (APOE) هي موقع محتمل لـ AD العائلي ذو الحدوث المتأخر. والمورثة عديدة الأشكال (ε, 2, 3, 4) والمريض الذي يرث واحدة أو اثنتين من نظائر ε4 لديه خطورة عالية ليتطور عنده AD. يتفاعل APOE - ε4 انتقائياً مع Aβ ومع البروتين tau ولكن كيف يزيد (APOE - ε4) خطورة حدوث الزهايمر ما زال غير معروف.

## المظاهر السريرية

إن داء الزهايمر يبدأ تدريجياً ويصيب عدة وظائف إدراكية الذاكرة، التوجه، اللغة، الإدراك المكاني البصري والتطبيقات العملية والمحاكمة والمحاكمة والبصيرة. يحدث الاكتئاب باكراً في AD. ويحدث في المراحل المتقدمة غالباً نفاس شديد مع هيوجة وعدم تثبيط سلوكي ويصبح المرضى معتمدين على الآخرين في كل نشاطاتهم اليومية. إن معدل تطور AD مختلف عادة يأخذ 5 – 15 سنة ليتطور من مراحله البدئية إلى المتقدمة ويوضح الجدول (115 – 6) معايير التشخيص على الرغم من أن التشخيص الأكيد لـ AD يحتاج خزعة (نادراً ما تجرى) أو الإثبات بتشريح الجثة. فبهذه المعايير التشخيصية يتم وضع التشخيص بنوعية تفوق 85٪ في المرضى الذين لديهم درجة متوسطة من العتاهة.

## العلاج

لقد تطور علاج ADكثيراً. على الرغم من أن فوائده متواضعة وإن كلاً من الأدوية المثبطة للكولين استيراز tocrine (Cognex) و (Aricept) donepezil و rivastigmine (Exelon) تمثل تطوراً هاماً وإن Tacrine قد يكون ذو سمية كبدية ويجب أن يعطى 4 مرات في اليوم ويعطى

الجدول 115 – 4 . عناصر فحص الحالة العصبية المصغر

| الجزء الإدراكي | الأسئلة | المجموع |
|---|---|---|
| الانتباه/التركيز | لفظ كلمة (world) معكوسة أو العد سبعة سبعة تنازلياً | 5 |
| الذاكرة | | |
| التوجه | | |
| الزماني | التعرف على السنة . الفصل . الشهر . اليوم . التاريخ | 5 |
| المكاني | التعرف على الولاية . الدولة . المدينة . البناء . الطابق | 5 |
| التعليم | | |
| التذكر الآني | قول ثلاث كلمات (تفاحة . طاولة . عجلة) | 3 |
| التذكر المتأخر | تذكر الكلمات الثلاث السابقة | 3 |
| اللغة | | |
| التسمية | تسمية مادتين قلم . ساعة | 2 |
| التكرار | اعد الألفاظ (noifs, ands, orbats) | 1 |
| الفهم | نفذ آمر من ثلاث خطوات | 3 |
| | نفذ آمر مكتوب من خطوة واحدة | 1 |
| الكتابة | كتابة جملة | 1 |
| العملية البصرية المكانية | رسم مقاطع من مضلعات | 1 |
| | المجموع الكلي = 30 | |

الجدول 115 -5.

| الصبغي/المورثة | سن البداية | النسبة المئوية من FAD | النسبة من جميع الحالات |
|---|---|---|---|
| داء الزهايمر العائلي | بداية مبكرة | جسمي مسيطر | |
| 1/Presenilin2 | 80 - 40 | 10 - 5 | 0.5 > |
| 14/Presenilin1 | 60 - 30 | 70 | 1> |
| 21/Amyloid | 65 - 35 | 5 | 0.5 > |
| المورثة/ الصبغي | سن البداية | النسبة المئوية من جميع الحالات | |
| داء الزهايمر الفرادي | بداية متأخرة | عديد المورثات ± عوامل محيطية | |
| لا يوجد مورثة واحدة محددة* | عادة > 60 | 98 | |

FAD داء الزهايمر العائلي

* أليل ε4 ، E صميم بروتين تشحمي على الصبغي 19 بسبب زيادة الخطر مقارنة مع أليل ε2 أو ε3

الجدول 115 – 6. المعايير التشخيصية لداء الزهايمر المحتمل

انخفاض وظيفي مترق والخرف المثبت بالفحص السريري وفحص الحالة العقلية والمؤكد بالتقييم العصبي النفسي
اضطراب استعرافي في جزئين أو أكثر (متضمناً اضطراباً في الذاكرة)
مستوى طبيعي من الوعي عند التشخيص
غير مكتسب تطورياً البداية بين 40 و 90 سنة
غياب أمراض أخرى قد تسبب الخرف

ويعطى donepczil مرة واحدة في اليوم وله تأثيرات جانبية أقل وتبين الدراسات السريرية أن المواد المثبطة لمادة الكولين استيراز أفادت أقل من 50٪ من المرضى. وإن الخدمة التمريضية تؤمن مراقبة الصحة والتغذية والاستجابة الدوائية. وتفيد كل من مضادات النفاس ومضادات الاكتئاب وحالات القلق المرضى ذوي الاضطرابات السلوكية والتي تعتبر السبب الأكثر شيوعاً للحاجة إلى الخدمة التمريضية في المنزل. وقد تفيد مثبطات الكولين استيراز أيضاً في الاضطراب السلوكي.

## داء جسيمات ليوي Lewy المنتشر

إن جسيمات ليوي هي أجسام اندخالية مرضية وهي العلامة المميزة لداء باركنسون عندما تكون مقتصرة على جذع الدماغ (الفصل 121) مرضى داء ليوي المنتشر لديهم علامات باركنسونية سريرية (بطء الحركة الصمل . واضطراب توازن) مترافق مع عتاهة باكرة صريحة. تشريحياً مرضياً توجد جسيمات ليوي في جذع الدماغ والجهاز الحوفي وقشر الدماغ وتشيع الأهلاس البصرية وتموج الإدراك ويكون المرضى حساسين للتأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للذهان ويشكل هذا المرضى السبب الثاني الأشيع للعتاهة بعد داء الزهايمر وعلى أي حال فإن مشاركة التظاهرات المرضية لداء جسيمات ليوي المنتشر مع اللويحات العصبية التقليدية والتشابكات الليفية العصبية لداء الزهايمر يجعل تحديد سبب العتاهة عند المريض صعب جداً.

## العتاهة الوعائية

حوالي 10 - 20٪ من المرضى المسنين الذين لديهم عتاهة لديهم دليل شعاعي على سكتة بؤرية على CT,MRI مترافق مع علامات بؤرية بالفحص السريري يكون تشخيص الخرف الوعائي محتملاً عندما تبدأ متلازمة العتاهة بسكتة ويتطور المرض تدريجياً (وهذا يقترح أمراض وعائية متكررة) وعادة يحدث لدى هؤلاء المرضى سلس بولي واضطراب بالمشية وتسطح الوجدان. والحديثة العتاهية تحت القشرية والتي تعزى لأمراض وعائية صغيرة في المادة البيضاء حول البطينات يطلق عليها داء Binswanger لكن قد تكون مجرد مظاهر شعاعية أكثر

من كونها مرضاً حقيقياً والعلاج المناسب لعوامل الخطورة للأمراض الوعائية. ضبط الضغط الشرياني ووقف التدخين وتعديل الحمية ومضادات التخثر (في حالات خاصة مثل الرجفان الأذيني). هو أمر أساسي ومفيد.

## العتاهة الجبهية الصدغية

تبدأ هذه العتاهة باضطرابات سلوكية واضحة خلافاً لداء الزهايمر والذي يكون العرض الأساسي له هو فقدان الذاكرة. فمرضى داء Pick. الشكل النموذجي للعتاهة الجبهية الصدغية. يكونون سريع الغضب وغير منبطين اجتماعياً. ومثل AD يتطور المرض على مدى سنوات ولا يوجد أي تداخل يبطئ الانحدار المحتم لهؤلاء المرضى. حوالي 50٪ من المرضى لديهم قصة عائلية للمرض وفي بعض العائلات قد يكون السبب طفرة في البروتين tau على الصبغي 17.

## داء باركنسون

حوالي 50٪ من مرضى باركنسون (انظر الفصل 121) يصابون بالعتاهة عندما يصلون لسن 85 سنة. وإن العتاهة في داء باركنسون تصيب الوظيفة التنفيذية أكثر من نسبة تأثيرها على اللغة والإدراك المكاني البصري وتتباطأ عملية التفكير (تبلد الذهن bradyphrenia) مماثلة لبطء الحركة (تبلد الحركة bradykinesia) ولأن العتاهة تحدث متأخرة نسبياً في مرضى باركنسون فمعظم المرضى يأخذون أدوية لتحسين الاضطرابات الحركية وذلك بتعزيز النقل العصبي للدوبامين لكن هذه الأدوية قد تؤدي للنفاس لذلك يجب محاولة إنقاص الجرعة قبل تشخيص وجود خرف عند هؤلاء المرضى.

## الاستسقاء الدماغي طبيعي الضغط

إن ثلاثي الخرف (وبشكل نموذجي تحت القشري) وعدم ثباتية المشية وسلس البول يوجد إلى الاستسقاء الدماغي طبيعي الضغط يمشي هؤلاء المرضى وأقدامهم ملتصقة بالأرض بدون رفع الركبة وعلى قاعدة عريضة تتطور الأعراض خلال أسابيع لأشهر. وإن تصوير الدماغ يبدي ضخامة بطينات غير متناسبة مع الضمور القشري وقد تم وصف فحوص تشخيصية كثيرة منها تصوير الصهريج الموسوم شعاعياً ودراسة الجريان بـ MRI ولكن يبقى الفحص الأكثر أهمية هو البزل القطني العلاجي مع إفراغ كمية كبيرة من السائل الدماغي الشوكي متبوعاً بفحص المشية والوظيفة الإدراكية ويمكن حل المشكلة بإجراء تحويلة بطينية بريتوانية جراحياً. والمرضى الذين نتوقع استفادتهم من التحويلة يكون لديهم استجابة واضحة لإفراغ 30 - 40 مل من السائل الدماغي الشوكي مع تحسن المشية والانتباه خلال دقائق لساعات من البزل وإن سبب استسقاء الدماغ طبيعي الضغط هو اضطراب في هيدروديناميكية السائل الدماغي الشوكي ويبدو أن تركيب تحويلة يكون أكثر فاعلية في المرضى الذين حدث لديهم استسقاء بعد رض الرأس الشديد أو النزف تحت العنكبوت.

## خمج البريون/ التهاب السحايا الزمن/العتاهة المتعلقة بالإيدز

*إن داء كروتز فيلد جاكوب (CJD)* هو داء قابل للانتقال، تحت حاد. يسبب العتاهة، ذو بداية وصفية بين 40 - 75 سنة، وبنسبة حدوث 1/مليون (انظر الفصل 127) يحدث المرض تنكس اسفنجي ودباق في مناطق واسعة ومنتشرة من القشر. بعض الأشكال السريرية لهذا المرض تتميز عن الشكل النموذجي بالسيطرة النسبية للأعراض المخيخية وفرط الحركية خارج الهرمي والعمه البصري والعمى القشري (Heidenbain, svariant). 90٪ من مرضى CJD يعانون من رمع عضلي مقارنة مع 10٪ في AD والمرضى في جميع أشكال المرض يشتركون بالتطور القاسي للعتاهة وتخرب الشخصية خلال أسابيع لأشهر ويرى على EEG شذوذات وصفية تتضمن بطء منتشر يتخلله نوبات من موجات حادة.

والعامل القابل للانتقال. بروتين البريون. ثابت تجاه الأساليب الروتينية للتعقيم ويمكن فحص س.د.ش للبحث عن البروتين 14 - 3 - 3 مع أن هذا الفحص ليس حساساً 100٪ وليس نوعي لـ CJD (انظر الفصل 127).

عوامل خمجية محددة يمكن أن تسبب التطور تحت الحاد أو المزمن للعتاهة تحت القشرية ولقد نوقشت هذه العوامل المسببة لالتهاب سحايا مزمن في الفصل 127. يدخل HIV الجملة العصبية المركزية عن طريق وحيدات النوى والجهاز الدبقي الصغير ويسبب فقدان خلايا عصبية مرافقة وحدوث فجوات وارتشاح باللمفاويات تتميز العتاهة المرافقة لهذا الخمج بتبلد الذهن وتبلد الحركة ويعاني المرضى من خلل تنفيذي واضطراب ذاكرة وخمول وضعف تركيز. وإن علاج الانتان الفيروسي المسبب بمثبطات Protease ومثبطات Reversetranscriptase قد يؤخر تطور العتاهة (الفصل 127)

# اضطرابات الذاكرة الأخرى

## بنى الذاكرة

*تقسم وظيفة الذاكرة إلى عمليات مستبطنة* (البيان الإيضاح، ذواكر الانتباه) والعمليات غير المستبطنة (غير البيانية، الضمنية، ذواكر الأفعال). وإن الذاكرة قصيرة الأمد (مثال لقائمة من مجموعة كلمات) هي نمط من الذاكرة البيانية. الأشكال الأخرى تتضمن التذكر الواعي لأحداث من خبرتنا الشخصية (الذاكرة العارضة) والمعرفة الواقعية (الذاكرة الدلالية) والتي يمكن تذكرها بوعي والتصريح بها. والقدرة على التذكر (الذاكرة المحتملة). ولذلك فإن الذواكر البيانية تتضمن "المعرفة إن ...." بشكل واع، مرضى النساوة الناجمة عن آفات أنسي الفص الصدغي أو بنى الخط المتوسط من الدماغ البيني لديهم عيوب في الذاكرة البيانية.

أما الذاكرة غير البيانية فتشمل عدة وظائف مميزة توضعها التشريحي العصبي أقل وضوحاً متعلقة بإنجاز أعمال حركية خاصة مكتسبة مسبقاً وظائف إدراكية أو معرفية مكتسبة مسبقاً. وإن الذواكر

غير البيانية تتضمن بشكل غير واعٍ (معرفة كيف..) الاضطرابات في الذاكرة غير البيانية قد تنجم عن إصابة عدة مناطق من القشر الموافق وذلك حسب طبيعة العمل (مثل القشر القفوي الجداري للأعمال البصرية الإدراكية، القشر الجبهي للأعمال الحركية)، فمرضى النساوة الناجمة عن آفات الفص الصدغي يتصرفون بشكل طبيعي في الفحوص المتعلقة بالذاكرة غير البيانية.

النسيان التقدمي يشير إلى عدم القدرة على اكتساب معلومات جديدة، يحدث بشكل شائع بعد أذية الدماغ أو مترافق مع العتاهة وإن عدم القدرة على تذكر معلومات قديمة يسمى نسيان تراجعي كلا نمطي النسيان يحدثان عادة معاً في متلازمات الأذية الدماغية بالرغم من إمكانية اختلاف درجة أحدهما عن الآخر.

## الاضطرابات المعزولة لوظيفة الذاكرة

قد تضطرب الذاكرة في آفات معزولة كنتيجة لأذية الرأس أو عوز التيامين (متلازمة كورساكوف) أو النسيان السليم مع التقدم بالعمر أو النسيان الشامل العابر أو الأمراض نفسية المنشأ.

ونموذجياً ينجم عن أذية الرأس نسيان تراجعي أكثر من حدوث نسيان تقدمي. وكلا نمطي النسيان يبدأ بالتراجع منذ وقت الحادث. وبمرور الوقت تعود الذواكر المضطربة عادة تدريجياً بالرغم من ندرة الوصول إلى الحد الذي يتذكر فيه المريض الأمور التي حدثت قبل وبعد الرض مباشرة.

وتتميز متلازمة كورساكوف بعدم القدرة شبه الكلية لتكوين ذاكرة جديدة ويستجيب المرضى عادة بالتكلم عن قصص أو أحداث مختلفة بشكل غير واع عندما يتطلب منهم أن ينقلوا تفاصيل ظروفهم الحالية أو التحدث عن محتوى قصص مذكورة لهم حديثاً. ويعد عوز التيامين وغيره من المواد الغذائية الناجم عن الكحولية المزمنة السبب الأشيع لهذا المرضى ويعتبر التيامين عاملاً ضرورياً لاستقلاب الغلوكوز ولهذا السبب يجب إعطاء التيامين مع الغلوكوز للمريض المسبوت في غرفة الإسعاف. يترافق التقدم بالعمر مع فقدان خفيف للذاكرة يتظاهر بصعوبة تذكر الأسماء ونسيان التواريخ ولقد أظهر التقييم المعتمد على الدراسات السكانية للوظائف العصبية النفسية أن الضعف في إنجاز الوظائف التذكرية المتأخرة هو المشير الأكثر حساسية لتغير الإدراك مع التقدم بالعمر ومن جهة أخرى فإن طلاقة الكلام تبقى سليمة مع التقدم بالعمر وقد تزيد المفردات مع الزمن حتى في العمر المتقدم.

النسيان الشامل العابر هو اضطراب مفاجئ للذاكرة يصيب المرضى المسنين (< 50 سنة) عادة يصاب المرضى بهجمة واحدة وأحياناً تعاود النوبات على مدى عدة سنوات ويعاني المرضى من عدم توجه زماني ومكاني ويبقى التوجيه للأشخاص سليماً. ويكون النسيان شبه تام تراجعي وتقدمي ويستمر لفترات مختلفة ونموذجياً 6 - 12 ساعة والمرضى عادة قلقون وقد يعيدون نفس السؤال مرات ومرات وقد يختلط النسيان الشامل العابر مع النسيان النفسي وحالة الشرود والحالة الصرعية المركبة الجزئية ويعتقد أن سبب النسيان العابر هو قصور توعية في حصان البحر أو التبارزات المهادية في الخط المتوسط. وبعكس المرضى المصابين باضطرابات الذاكرة العضوية فمرضى النسيان النفسي لديهم عادة فقدان غير مترابط للذاكرة الحديثة والبعيدة ونسبياً فقدان أكثر من الذاكرة للحوادث المتعلقة بأمور عاطفية (أكثر نسبياً) من فقدان هذه الذاكرة في الأمراض العضوية).

ويظهر بشكل واضح عدم الاهتمام بحالتهم حيث أنهم يسألون القليل من الأسئلة ويتميز مرضى النساوة النفسية بميلهم لإظهار عدم التوجه للأشخاص (يسألون من أنا؟) وهذا الظاهرة من النادر أن تشاهد في اضطرابات الذاكرة العضوية.

وإن مرضى الاكتئاب الشديد قد يتظاهرون بعتاهة كاذبة والعلامات الإنباتية الشائعة تتضمن تغيراً في الشهية والوزن ونمط النوم بينما علامات الاضطراب القشري مثل الحبسة والعمه واللاأدائية نادرة، وتتحسن الذاكرة وتبلد الذهن بالعلاج بمضادات الاكتئاب ويترافق الاكتئاب غالباً مع الأسباب الأخرى للعتاهة مثل AD وداء باركنسون والعتاهة الوعائية.

## الوراثة الجزيئية ومستقبل التشخيص والعلاج للعتاهة

إن التطور في دراسة تركيب البروتينات والقدرة على معالجة معلومات هائلة ودراسة التعبير عن RNA الرسول يقدم تفاؤلاً لحدوث تطور في تشخيص وعلاج العتاهة في المستقبل. وإن الاتجاه نحو تصنيف داء الزهايمر في زمر فرعية حسب المسببات الدقيقة سيمنح علاجات انتقائية للمرضى حسب دراستهم المورثية وسيتعزز تطور الأدوية بالمعلومات الجديدة عن الآليات الجزيئية لترسب المادة النشوانية β ولفقدان التشابكات العصبية ولفرط فسفرة البروتين tau.

XVIII الفصل 116

# اضطرابات المزاج والسلوك

إن الاضطرابات الأساسية للمزاج والسلوك ملخصة في الجداول (116 - 1 إلى 116 - 3) مأخوذة عن الطبقة الرابعة لكتيب التشخيص والإحصاء للأمراض العقلية (DSM - IV) وهذا الكتيب يستخدم نظام التصنيف عديد المحاور للأمراض النفسية والأمراض الطبية وتركيب الشخصية والعوامل الاجتماعية والبيئة وهذا يعطي لوحة متكاملة عن أعاقة التلاؤم الوظيفي الشخصي والجدول (116 - 4) يتضمن المقاربة التشخيصية عديدة المحاور لـ (DSM – IV)

## الاضطرابات النفاسية

إن النفاس هو اضطراب التفكير والإدراك والعاطفة والسلوك والمريض النفاسي يعاني من إحساس شاذ للحقيقة مع اضطراب في العاطفة والإدراك مما يؤدي إلى فقدان وظيفته في محيطه ويبين الجدول (116 - 5) بعض المظاهر البدنية للنفاس قد يكون النفاس وظيفياً (بدون مسبب مرضي معروف) أو عضوياً (ناجم عن مرض دوائي أو عصبي). وإن كلاً من الانسمام الدوائي أو السحب الدوائي قد يسبب النفاس وإن الأدلة عن السبب العضوي للنفاس تتضمن فقدان ذاكرة واسع وتغيم الوعي وغياب القصة العائلية أو الشخصية لمرض نفسي وتواجد حالة عصبية أو طبية خطيرة مسببة وبداية حادة للأعراض وأهلاس بصرية أكثر منها سمعية وحدوث الرمع العضلي أو الارتعاش الخافق.

الفصام وهو الشكل الأشيع للنفاس يصيب 1 - 2٪ من سكان العالم ويحمل المرضى وعائلاتهم والمجتمع عبئاً كبيراً مؤدياً إلى اضطرابات وظيفية عامة وانخفاض الحركية الاجتماعية. والفصام أكثر انتشاراً بين فئات الحالة الاجتماعية والاقتصادية المتدنية. وبين الهجمات النفاسية يبدي المرضى انسحاباً اجتماعياً وتصرفات غريبة وشعوراً سطحياً غير ملائم وتفكيراً شاذاً وقد يشخص المرضى على أنهم يعانون من اضطراب شخصية (فصامية أو حدية أو نمط فصامي أو مضادة للمجتمع) قبل الهجمة النفاسية الأولى الحادة والتي تحدث نموذجياً بين عمر 15 - 35 سنة.

وبالرغم من أن الفصام له أساس مورثي قوي إلا أن سببه مازال غير معروف بشكل جيد وإن خطورة تطور الفصام هو حوالي 10 - 15٪ إذا كان أحد الوالدين مصاباً و30 - 40٪ إذا كان كلا الوالدين مصاباً. وإن النظريات القديمة التي تقول بأن نمط الأبوين هو العامل الذي يؤدي إلى الفصام لم تلق الدعم اللازم. حيث أن حركية الأسرة غير الطبيعية قد تكون نتيجة (أكثر منها سبباً) لحدوث الفصام عند الابن.

وتتضمن الأعراض الإيجابية التوهمات والأهلاسات أما الأعراض السلبية فتتضمن السحب العاطفي والخمول وتعتبر العلاجات النفاسية مفيدة في ضبط الأعراض الإيجابية ولكنها تقدم فائدة قليلة في الأعراض السلبية.

كما أن الدلائل على فرضية الدوبامين في الفصام (عدم التوازن في النقل العصبي الدوباميني المركزي) تتضمن ما يلي: الفعالية المضادة للنفاس للأدوية العصابية الحاصرة لمستقبلات الدوبامين والفعالية ما قبل النفاسية لمادة Levodopa في مرضى داء باركنسون وكذلك الفعالية ما قبل النفاسية لمادة أمفيتامين والتي لها دور في الإفراز المركزي لمادة الدوبامين.

والأدوية المضادة للنفاس هي الأساس في العلاج الدوائي خلال الهجمة النفاسية الحادة ويجب أن تستمر عادة خلال فترات الهدوء النسبي وهذه الأدوية قد تسبب اضطرابات حركية محرضة دوائياً كما تسبب تبلد الشعور بالإضافة إلى التأثيرات الجانبية الأخرى. والعديد من المرضى والعديد من الأطباء عديمي الاهتمام يوقفون الدواء خلال فترات الهدوء النسبي وهذا يسرع عودة النفاس الفعال لذلك يمكن استخدام مستحضرات مديدة التأثير لتجاوز هذا الأمر والأجيال الجديدة من الأدوية غير النموذجية المضادة للنفاس لها تأثيرات جانبية أقل وهي تقدم أملاً جديداً في تدبير الأعراض السلبية التي كانت تعتبر معندة.

والاضطرابات النفسية الأخرى التي توصف بالنفاس مدرجة في الجدول (116 - 1) وتختلف عن الفصام في عدة نقاط مهمة. إن الاضطراب فصامي الشكل يتميز ببداية أسرع وزوال أسرع للأعراض مع محاكمة جيدة قبل المرض وأداء وظيفي جيد في فترة هدوء المرض وقصة عائلية سلبية وإن الاضطراب الفصامي العاطفي هو متلازمة تشاركية للفصام واضطراب العاطفة الكبير مع مزاج مكتئب والإنذار أسوأ من الاضطراب العاطفي المعزول. وإن مرضى داء التوهمات يعانون من توهمات معزولة (تكون عادة إحساساً بالاضطهاد - العظمة، خيانة الزوجة) بدون أي أعراض جانبية أو سلبية للفصام.

## الاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب

تتضمن اضطرابات المزاج الاكتئاب والهوس. والتصنيف يعتمد على شدة المرض والسبب وما إذا كان الاكتئاب والهوس يحدثان معاً أو بشكل منفرد وتؤثر اضطرابات المزاج على 30٪ من الأمريكان. هناك حالات

الجدول 116 – 1. الاضطرابات الكبرى للمزاج والسلوك

| |
|---|
| **الاضطرابات النفاسية** |
| الفصام |
| الاضطراب فصامي الشكل |
| الاضطراب الفصامي الشعوري |
| اضطراب المزاج مع مظاهر نفاسية |
| اضطراب التوهم |
| **اضطراب المزاج** |
| الاضطراب الاكتئابي الكبير |
| الإعياء العقلي Dysthymic Disorder |
| الاضطراب ثنائي القطب |
| دورية المزاج |
| **اضطرابات القلق** |
| اضطراب الهلع |
| اضطراب الرهاب |
| اضطراب الوسواس القهري |
| اضطراب ما بعد الرض |
| اضطراب القلق المعمم |
| **الاضطرابات جسمية الشكل** |
| الاضطراب الجسمي |
| اضطراب التحويل |
| اضطراب الألم |
| الوسواس المرضي |
| اضطراب تغير شكل الجسم |
| **الاضطرابات المفتعلة** |
| **الاضطرابات التفارقية** |
| النسيان التفارقي |
| الشرود التفارقي |
| اضطرابات التفارق الذاتي |
| اضطراب انعدام الشخصية |

الجدول 116 – 2. اضطرابات الشخصية

| |
|---|
| زورية |
| فصامين |
| نمط فصامي |
| ضد المجتمع |
| حدية |
| هستريائية |
| عشق الذات (النرجسية) |
| تجنبية |
| اعتمادية |
| الوسواسية القهرية |

طبية خاصة تترافق مع الاكتئاب بشكل كبير منها سرطان البنكرياس وسرطان الدماغ (وخاصة الذي يصيب الفصوص الجبهية) وداء كوشنغ

الجدول 116 – 3. الاضطرابات المتعلقة بالمواد الدوائية

| المادة | الأعراض |
|---|---|
| المهدئات الكحول . الباربيتورات البنزوديازبينات | وهن حاد . خبل . سبات فقدان ذاكرة وخمول |
| المهلوسات Cannabis . الأفيونات Phencyclidine Mescaline | هلوسة |
| المنبهات: أمفيتامين . كافئين . كوكائين | هيوجة . زورية |

الجدول 116 – 4 المقاربة عديدة المحاور للتشخيص

| | |
|---|---|
| المحور الأول | الاضطرابات النفسية السريرية |
| المحور الثاني | الاضطرابات الشخصية/ التخلف العقلي |
| المحور الثالث | الحالات الطبية العامة |
| المحور الرابع | المشاكل النفسية الاجتماعية والمحيطية |
| المحور الخامس | التقييم الشامل للوظائف |

(واستخدام الستيروئيدات الخارجية) وقصور نشاط الدرق وبعد احتشاء القلب وداء باركنسون والسكتة الدماغية وداء هنتنغتون. ويوضح الجدول 116 – 6 معالم الاكتئاب والجدول (116 -7) يوضح معالم الهوس.

يحدث الاكتئاب عندما يستمر الحزن أكثر من المعتاد ويسبب اضطراباً وظيفياً عسر المزاج Dysthymia هو اكتئاب صغير نسبياً وطويل أما دورية المزاج Cyclothymia فهي اكتئاب صغير يتناوب مع تحت هوس. والاكتئاب الكبير majordepression يسبب أعراضاً اكتئابية شديدة ومزمنة مع علامات إنباتية (اضطراب النوم، تغير الشهية والوزن وفقد الشهوة الجنسية).

ويختلف المرضى في مدة ونمط تكرر هذه الأعراض والعلامات وقد يوجد لدى المرضى محتوى تفكير نفاسي يكون غالباً بشكل لوم النفس أو إحساس بالاضطهاد وقد تضطرب الذاكرة بشدة كما أن التمييز بين الاكتئاب والعتاهة صعب وخاصة عند كبار السن إن الحالتين تترافقان عادة لديهم. الاكتئاب الكبير أكثر شيوعاً لدى النساء ومعظم الشباب الذين عانوا من هجمة واحدة من الاكتئاب الكبير سيعانون من هجمة أخرى خلال حياتهم وحوالي 10٪ سيتطور لديهم عسر المزاج مدى الحياة وإن هجمة الاكتئاب الكبير تأتي تدريجياً على مدى أشهر وقد تستمر 3 سنوات أو أكثر وتلعب شذوذات النواقل العصبية النور إبي نفرين والسيروتونين . دوراً كبيراً في اضطراب المزاج فمستوياتها وتأثيراتها تكون منخفضة الفاعلية في الاكتئاب ومفرطة الفاعلية في الهوس والعلاج الذي يؤثر على هذه النواقل العصبية يتضمن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات MAO (mono amino oxidase) ومثبطات عود قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs) وجميع مرضى الاكتئاب الكبير ومعظم مرضى الاكتئاب الصغير المزمن يجب تجربة الأدوية المضادة للاكتئاب لديهم

الجدول 116-5. المظاهر الشائعة للنفاس

| الجدول 116-5. المظاهر الشائعة للنفاس |
|---|
| **اختلال شكل ومجرى التفكير والكلام** |
| تطاير الأفكار (أفكار غير مترابطة ـ كلام غير متماسك ـ ربط ضعيف) |
| ضغط الكلام (كلام سريع وغير مناسب) |
| حصار الأفكار (كلام متقطع لفترات مختلفة) |
| الرنين (كلام إيقاعي بدون معنى) |
| الصدى اللفظي (تكرار غنائي لكلمات أو جمل مسموعة حديثاً) |
| التعابير الجديدة (كلمات مزاجية أو مبتكرة) |
| حبسة الكلام (ندرة الكلام أو الخرس) |
| **اختلال محتوى التفكير والإدراك** |
| التوهمات (اعتقادات كاذبة حول الحقيقة لا يقتنع المريض بكذبها وخطئها ولا يمكن تعديلها بالحقيقة) |
| توهمات الاضطهاد (آخرون يحاولون الإيذاء) |
| توهمات العظمة (شخص مشهور أو قوي جداً) |
| توهمات الإسناد (حوادث أو أفعال الآخرين موجهة ضد شخص معين) |
| غزو الأفكار (أفكار الآخرين تغزو عقل شخص معين) |
| نشر الأفكار (أفكار الشخص مقروءة من قبل الآخرين) |
| فقدان البصيرة (عدم إدراك الشخص مرضه) |
| الأهلاس (عادة سمعية > بصرية في الفصام وبصرية > سميعة في النفاس العضوي) |
| **اختلال العواطف** |
| الشعور المتبلد |
| الشعور غير الملائم |
| الشعور المقلقل |
| **اختلال السلوك** |
| سلوك طقسي |
| العدوانية |
| عدم التلاؤم الجنسي |
| الجمدة Posturing أو التكشير |
| التقليد |
| السحب |

**(خاصة البدء بـ (SSRIs) أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والحصول على التجريب الكافي يتطلب زيادة الجرعات على مدى 4-6 أسابيع ولا بد من تقديم الاستشارة العلاجية أيضاً. ويعتبر العلاج بالتخليج الكهربائي مفيداً في مرضى الاكتئاب المعند على العلاج الدوائي والمرضى الذين لديهم هجمة حادة من الميل للانتحار وفي حالة النفاس المرافق والمعند على الأدوية المضادة للنفاس.**

**ويظهر الاضطراب ثنائي القطب في 70٪ من حالات التوائم أحادية البيضة معاً والخطورة واحدة لدى الذكور والإناث وإن أقرباء الدرجة الأولى عندهم خطورة 5 ـ 10٪ مقارنة بـ 1-2٪ لدى مجمل السكان. أكثر من 90٪ من المرضى يعانون من الاكتئاب. هجمات الهوس والاكتئاب عادة يفصل بينها سنوات لكن بعض المرضى يعانون من دورية سريعة (4 أو أكثر من الهجمات سنوياً) والدورية السريعة أكثر شيوعاً لدى النساء ويستخدم الليتيوم والكاربامازبين والفالبروات وحدها أو**

| الجدول 116-6. المظاهر السريرية للاكتئاب |
|---|
| **المحتوى العاطفي** |
| السحب الشخصي |
| فقد اللذة |
| الحزن |
| التهيج |
| القلق |
| **محتوى التفكير** |
| الشعور بالذنب |
| لوم الذات ـ عدم الشعور بأهميته |
| التشاؤم ـ فقدان الأمل |
| الخبل |
| التردد |
| توهمات وأهلاسات |
| شكاوى في الذاكرة |
| **المحتوى الجسمي (العلامات الانباتية)** |
| تعب |
| أرق |
| زيادة النوم |
| قهم |
| الإفراط بالأكل |
| فقدان الوزن |
| كسب الوزن |
| ضعف الشهوة الجنسية |
| شكاوي جسمية |
| تثبيط حركي نفسي |
| تهيج نفسي حركي |

| الجدول 116-7. المظاهر السريرية للهوس |
|---|
| **المحتوى العاطفي** |
| نشوة |
| عدم الثبات العاطفي |
| التهيج |
| **محتوى التفكير** |
| أنانية |
| شعور العظمة |
| محاكمة ضعيفة |
| ضغط كلام |
| توهمات |
| أهلاس |
| **المحتوى الجسمي** |
| الأرق |
| فرط الإثارة |
| فقدان الشهية |
| تهيج نفسي حركي |

مشاركة مع مضادات الاكتئاب لمنع تكرر الأعراض وقد يتطلب الهوس الحاد المعالجة بالأدوية المضادة للذهان.

## اضطرابات القلق Anxiety Disorders

إن المعالم السريرية الشائعة للقلق مبينة في الجدول (116-8) ويعتبر القلق المعمم المزمن حالة عائلية مع تطور الاكتئاب لدى نصف المرضى في وقت ما من حياتهم لذلك العلاج يشكل تحدي فالبنزوديازبينات تعطي فائدة قصيرة الأمد لكنها تترافق مع خطر الإدمان بالاستعمال طويل الأمد وقد يفيد استخدام Baspironc (Buspar) ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وخاصة في المرضى الذين لديهم اكتئاب مرافق.

أما اضطرابات الهلع Panic فتتضمن هجمات ذات بداية حادة من القلق العابر مترافقة مع أعراض ذاتية (خفقان - تعرق) والشعور بدنو الأجل والحالات الطبية التي قد تتظاهر بالهلع ملخصة بالجدول (116-9).

أما اضطراب الرهاب Phopic فيتضمن خوف لا مبرر له من شيء معين أو حادثة وقد يكون الخوف شديداً فيؤدي إلى العزلة والسلوك الشاذ. أما رهاب الساح Agoraphobia وهو الخوف من التواجد في الظروف الاجتماعية التي يكون الهرب منها صعباً (خاصة الظروف الجديدة أو الأماكن الواسعة) ويسمى كذلك نسبة لـ (Agora) والتي تعني بالإغريقي السوق المفتوح وهو رهاب شائع بين المرضى المتقدمين بالسن أو الذين يعانون من أمراض مزمنة وقد تحدث مع أو بدون نوبات هلعية. وهناك الرهابات الخاصة (دعيت سابقاً الرهابات البسيطة) وهي خوف غير مبرر من أشياء أو حالات معينة وتتضمن الخوف من الطيران والخوف من الأماكن المغلقة والخوف من الأفاعي وعلاج هذه الحالات عادة يقوم على نزع التحسس مع العلاج السلوكي.

أما اضطراب الوسواس القهري Obsessive compulsive فله مركبة وراثية قوية ولكن سببه مازال مجهولاً فالوسواس هو أفكار متكررة غير مرغوبة (مثل شغل البال بشجب النفس، الخوف من التلوث) والقهر هو سلوك متكرر غير مرغوب (ego dys – tonic) (ضعف الأنا) (غسل اليدين، التأكد مرتين من إطفاء الأداة) ويظهر العلاج بـ SSRIs تحس الأعراض عند بعض المرضى.

| الجدول 116-8. المظاهر السريرية للقلق |
|---|
| المحتوى العاطفي |
| التوتر |
| التهيج |
| الخوف والترقب |
| الرعب |
| محتوى التفكير |
| الوساوس |
| التأمل والاجترار |
| الارتباك |
| المحتوى الجسمي |
| التهيج النفسي الحركي |
| أرق |
| فقدان الشهية |
| فقدان الشهوة الجنسية |
| الإسهال |
| تعرق |
| تعدد بيلات |

| الجدول 116-9. الأمراض الطبية التي قد تتواجد مع القلق |
|---|
| عصبية |
| التهاب الدماغ |
| داء مينير |
| قلبية |
| خناق الصدر |
| انسدال الصمام التاجي |
| صدرية |
| الأمراض الرئوية السادة المزمنة |
| الربو |
| استقلابية أو صماوية غدية |
| البورفيريا الحادة المتقطعة |
| فرط نشاط الدرق |
| انخفاض سكر الدم |
| ورم القواتم |
| الكارسينوئيد |
| هضمية |
| قرحة نازفة |
| التهاب القولون القرحي |

## الاضطرابات جسمية الشكل Somato Form Disorder

تتضمن هذه الاضطرابات حالة نفسية بأعراض فيزيائية فالمرضى لديهم عدد كبير من الأعراض الفيزيائية تطال عدداً من الأجهزة العضوية وتميل الأعراض للتبدل (في الزمان والمكان) وتتظاهر عادة بشكل مفاجئ. ويصر المريض على الاهتمام الطبي الكامل. وتتضمن الأعراض آلاماً صعبة الوصف وأعراض عصبية كاذبة (عادة تشرح بشكل غامض على أنها اضطراب في الوعي) واضطراب وظيفي في الجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي وقصور جنسي وهذا المرض أكثر شيوعاً لدى النساء وكثيراً ما يترافق مع مرض نفسي مزامن مثل الاكتئاب ومحاولات انتحارية فاشلة وقلق وتهيج.

ويتضمن الاضطراب التحويلي فقدان واضح للوظيفة العصبية في غياب مرض عصبي عضوي والمرضى هنا لا يدركون المنشأ غير العضوي لمرضهم وهم عادة لا يبدون اهتماماً بالإصابة الموجودة لديهم. الأدلة على الطبيعة غير العضوية للاضطرابات التحويلية العامة مدروجة في الجدول (166-10) وعادة يكون لدى المرضى رض نفسي سابق بالإضافة إلى كسب ثانوي غير واعٍ (انتباه زائد من الزوجة . الراحة من عمل شاق سابق).

**الجدول 116-10. الأدلة على المنشأ غير العضوي للاضطرابات التحويلية الشائعة**

**النوبات الصرعية الكاذبة:**
هذه النوبات عادة غريبة لا يرافقها سلس بولي أو أذية للذات (عض اللسان - جروح) ومرضى النوبات الصرعية الكاذبة يعانون من نوبات صرعية حقيقة عادة

**السبات الكاذب:**
السبات خفيف مع استجابة للتنبيه مع تجنب تأذي الجسم (مثل تمتد الذراع فوق الوجه وتسقط دون ضرب الوجه ويتزاح المريض ليتجنب السقوط من على الطاولة)

**الشلل الكاذب:**
الضعف متنوع مع مقاومة خفيفة للحركات المنفعلة مع سلامة المقاومة للجاذبية تقلص العضلات الضادة غير ملائم عندما يطلب من المريض أن يستعمل العضلات الشادة

**فقدان الحس الكاذب:**
قد يتضمن العمى، الصمم أو الخدر قد يكون العمى كلي ولكنه غالباً فقد بصر نفقي أنبوبي. إذا عرف الفاحص أبعاد النفق برسمه على ورقة موضوعة بالقرب من المريض يبقى النفق بنفس الحجم عندما يبتعد الفاحص تدريجياً للوراء (وهذا لا يتوافق مع المبدأ العام في البصريات). الفقدان الحسي لا يحترم الخط المتوسط أو قد ينحرف عن التوزع التشريحي للجذور والأعصاب.

**الرنح الكاذب:**
قد يكون لدى المريض وقد يبقى بنفس الوضعية لفترة طويلة أو يتشبث بالأسطح ونادراً ما يسقط وهذا النمط من المشية يدعى أيضاً بالمشية اللاخطوية اللاوقوفية Astasia - abasia

## الاضطرابات المفتعلة

مرضى الاضطرابات المفتعلة يصطنعون عمداً أعراضاً جسمية أو نفسية للاستفادة من دور المرض وعندما نشخص هذه الحالة قد يختفي المريض فقط ليظهر أعراضه لطبيب آخر وقد يغير المرضى أعراضهم عندما يتم تقييم الشكاوى البدئية بشكل كامل مرضى متلازمة Munchausen يحدثون أذيات فيزيائية حقيقية بأنفسهم (تناول مضادات التخثر لإحداث بيلة دموية، حقن سوائل ملوثة لإحداث الخراجات أو الحمى) وبشكل نادر قد يحرض أحد الآباء الأعراض عند طفلة (متلازمة Munchausen عبر ملقَّم) وهذا يؤدي إلى مرض طفولي متكرر غير مفسر ويجب أن تثير شك الطبيب تحت هذه الظروف المشتبهة. وفي التمارض malingering يدعي المريض المرض لأغراض شخصية أو فيزيائية أكثر من أهداف نفسية والمتمارض يصنع المرض عمداً أو يحدث أمراضاً حقيقية (على الرغم من أنه عادة غير مهدد للحياة) ليتجنب بعض الأعمال غير المرغوبة (مثل الخدمة العسكرية).

## الاضطرابات التفارقية
## Dissociative Disorders

هي اختلال الحس المترابط بالذات. يميز لها عدة أنماط ففي النسيان التفارقي dissociative amnesia لا يستطيع المرضى تذكر حوادث شخصية رضية على الرغم من سلامة الإدراك والذاكرة في مجالات أخرى أما التحويل التفارقي Dissociative fugue فيتضمن التصرف بطرق معقدة (مثل الخروج من المنزل) بدون وجود ذاكرة شخصية للحوادث وبدون وجود ذاكرة شخصية لماضي الشخص أما الاضطراب التفارقي الذاتي (Dissociative Identity disorder) (يدعى أيضاً اضطراب تعدد الشخصية) فيتضمن التحول من شخصية مترابطة حالية إلى أخرى وأحياناً عدة شخصيات مختلفة متميزة. ويفشل المرضى في تذكر عناصر مهمة في تاريخهم الشخصي والانتقال بين الشخصيات يحرض بالشدة. وفي اضطراب تبدد الشخصية (depersonalizationdisorder) يعاني المرضى من هجمات مستمرة أو متكررة من الشعور أنه خارج جسمه أو أنه يراقب بشكل هادئ العمليات العقلية لشخص آخر. التشخيص التفريقي للاضطراب التفارقي يتضمن النوبات الصرعية الجزئية المركبة والاضطرابات المفتعلة والتمارض والنفاس.

## اضطرابات الشخصية والإدمان

إن الاضطرابات الشخصية الكبرى مدرجة في الجدول (116-2) وهذه الاضطرابات ذات نمط معمم من السلوك والذي يستمر مع الوقت ويعرقل الوظيفة الاجتماعية للشخص ويبين الجدول (116-3) الأصناف الشائعة للمواد المحدثة للإدمان مع الأعراض الانسمامية أو الإدمانية.

### آفـــــــاق مســـــــتقبلية

إن تطور فهم الآليات المرضية والأسباب المرضية سيحدث بدون شك مع تطور علم الوبائيات والدراسات الوراثية، الإصحاح الجيني الدوائي وإصحاح تشكل البروتينات سيسهل علاج المرضى بالاعتماد على خرائطهم الجينية. وإن تحريض الدماغ العميق بواسطة الكترود مبرمج مزروع قد يقدم علاجاً جديداً مفيداً في حالات اضطراب الوسواس القهري المعند أو الاضطرابات الوجدانية الأخرى.



# الفصل 117

# اضطرابات التنظيم الحراري

## انخفاض الحرارة

قد ينتج انخفاض الحرارة الداخلية للجسم < 35° [95° ف] عن الاضطرابات التي تثبط مباشرة مركز التحكم الحراري (فرط تناول دوائي أو الإدمان الكحولي) وينتج ذلك عن الاضطرابات التي تؤثر مباشرة على المنطقة الأمامية من تحت المهاد (اعتلال الدماغ لفيرنكيه أو انخفاض سكر الدم) أو عن التعرض الخارجي للبرد (الجدول 117-1) ويؤهب الكحول لانخفاض الحرارة بتحريضه التوسع الوعائي وإضعاف التقبض الوعائي المحيطي أما الأدوية المضادة للذهان فتوسع الأوعية وتثبط الارتعاش أيضاً. وبما أن قدرة الجسم على التقبض الوعائي والارتعاش تتراجع مع العمر فإن المتقدمين بالعمر على درجة عالية من الخطورة لحدوث هذه الحالة.

وفي الحالات الخفيفة أو بداية انخفاض الحرارة يظهر الارتعاش وتزداد المقوية العضلية ويكون الانسجام ضعيفاً ويصبح الكلام متلعثماً وتضطرب المحاكمة. وفي الحالات الشديدة يبدو المريض كأنه ميت لضعف النبض والتنفس ويكون الضغط الشرياني غير قابل للقياس ويكون جسم المريض بارداً بالجس. وتبقى الوظيفة العقلية سليمة حتى الدرجة 34° (93° ف).

إن وجود اختلافات كبيرة عن العلامات العصبية وعن تغيرات العلامات الحياتية المدرجة في الجدول (117-2) والمترافقة مع انخفاض الحرارة يجب أن يحرض البحث عن عوامل أخرى غير انخفاض الحرارة مسؤولة عن سوء وظيفة الجملة العصبية.

ويبين (الجدول 117-2) الاستجابة الفيزيولوجية للانخفاض الحروري وتعكس ثلاث استجابات لانخفاض الحرارة المترقي.

1. الارتعاش والذي يزيد النتاج العضلي الحراري ضعفين أو ثلاثة أضعاف فوق 30°-32°.
2. إنقاص الاستقلاب (الضغط الدموي، النبض، التنفس) في الدرجة 32°-28°.
3. تغير الحرارة تحت 28° فيظهر EEG تباطؤاً منتشراً ويكون إسوي الكهربائية تحت 20°.

إن شدة المرض المسبب هي التي تحدد النجاة وليس موجودات الفحص العصبي أو درجة انخفاض الحرارة فالشذوذات العصبية قابلة للعكوسية بشكل كامل مع عودة الحرارة وهناك استثناء هو قصور الدرق المؤدي إلى نقص الحرارة لأن النتائج تتعلق بدرجة قصور الدرق.

في الحالات الخفيفة من انخفاض الحرارة يبدأ العلاج بالتدفئة الخارجية الفعالة والمركزية ويتم ذلك بعدة وسائل منها اللمبات والأنابيب الحارة وتسخين سوائل الجسم في الأجواف أو المجازة القلبية الرئوية. وإن الأكسجين المستنشق الرطب المسخن 42-45° س يجب أن يكون جزءاً من أي طريقة علاجية وإن جميع مرضى نقص الحرارة لديهم نقص بحجم السوائل ويحتاجون سوائل وريدية.

## ارتفاع الحرارة

ينجم الارتفاع الحروري (الحرارة المركزية > 41° (105° ف) > من التعرض للحرارة الخارجية مع أو بدون إجهاد (صدمة حرارية، إنهاك حراري) ومن التخدير (ارتفاع الحرارة الخبيث) عند الذين يعانون من اضطراب وراثي في نقل الكالسيوم في العضلات الهيكلية أو كتفاعل تحسس ذاتي للأدوية المضادة للذهان التي تتضمن حصر مستقبلات الدوبامين المركزية (المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان) و(الجدول 117-3) يقارن المعالم السريرية لهذه الأشكال الثلاثة من ارتفاع الحرارة.

تحدث الصدمة الحرارية والإنهاك الحراري عند الشباب الذين يتعرضون للأجواء الحارة والرطبة بشكل زائد (مثل الخدمة العسكرية وعند كبار السن الذين لا يستطيعون تبديد الإنتاج الحروري في الراحة (في بعض الأحيان كنتيجة للأدوية ذات الخصائص المضادة للكولين مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومضادات الهيستامين والفينوتيازين والبروتيروفينون وتيوكزانتين والتي تؤهب لحدوث صدمة حرارية) وعند مرضى الفصام الذين يعالجون بمضادات الكولين ترتفع الحرارة المركزية بسرعة إلى 40.4° س (105° ف) أو أكثر واضطراب الوعي يتراوح بين التشوش الذهني والسبات وقد يتعرق المريض ولكن في معظم الأحيان لا يتعرق. ويعتبر تسرع القلب علامة ثابتة والأعراض البطيئة مثل الدوار والتعب والوهن والتي تتطور خلال

الجدول 117-1. أسباب انخفاض الحرارة

| | |
|---|---|
| الإدمان الكحولي | %43 |
| اعتلال الدماغ لفيرنكه | %18 |
| العمر فوق 70 سنة | %26 |
| الإنتان أو الصدمة | %25 |
| التعرض بدون أي سبب آخر | %14 |
| انخفاض سكر الدم | %12 |
| فرط تناول المهدئات | %10 |
| اعتلال الدماغ الكبدي، يوريميا | %8 |
| أمراض الدماغ العضوية، رض الرأس القصور الكلوي، التسمم بمادة الإيتيلين غليكول قصور الدرق الحماض السكري الخلوني | %5 أو أقل |

الجدول 117-2. تأثيرات انخفاض الحرارة

| | خفيفة (90-95° فهرنهايت) (32 35° م) | متوسطة (82-90° (28 32° م) | شديدة < 82° ف < 28 م |
|---|---|---|---|
| الضغط الدموي والنبض | طبيعي | طبيعي إلى ناقص الرجفان الأذيني شائع | ناقص قد يحدث رجفان بطيني |
| التنفس | طبيعي | طبيعي | طبيعي أو ناقص |
| مستوى الوعي | متيقظ أو وسن | وسن | استجابة غير لفظية لكن هادفة |
| الحدقات | طبيعية | طبيعية إلى بطيئة | بطيئة إلى مثبتة |
| المنعكسات الوترية | طبيعية | طبيعية | طبيعية إلى ناقصة |
| المقوية العضلية | طبيعية أو زائدة | زائدة | زائدة |
| حركات العين . الوضعة والمنعكس الأخمصي | لا علاقة لها مع الحرارة | | |

الجدول 117-3 .مقارنة مظاهر كل من متلازمة الأدوية المضادة للذهان الخبيثة (NMS) وارتفاع الحرارة الخبيث والصدمة الحرارية

| | NMS | ارتفاع الحرارة الخبيث | الصدمة الحرارية |
|---|---|---|---|
| فرط الحرارة | + | + | + |
| الصمل العضلي | + | + | نادر |
| التعرق | + | + | نادر |
| تسرع القلب | + | + | + |
| الحماض | + | + | + |
| الاعتلال التخثري | + | + | + |
| بيلة الغلوبين العضلي | + | + | + |
| اضطراب الحالة العقلية | + | + | + |
| التأهب الوراثي | – | + | – |
| العامل المسبب | الأدوية المضادة للذهان | هالوتان . سوكسونيل كولين | التعرض للحرارة . التمارين |
| البداية | ساعات لأيام | دقائق لساعات | دقائق لساعات |
| العلاج | دانترولين . مشابهات الدوبا | دانترولين | التبريد الخارجي السريع |

بعضة أيام تشير إلى الإنهاك الحراري. ويعتبر إنقاص حرارة الجسم السريع أمراً ضرورياً وكذلك يفيد التبريد البخاري (بخاخ مائي مع مروحة) لإنقاص الحرارة إلى 38°-38.8° س بينما خافضات الحرارة والدانترولين غير مفيدة ويحدث ارتفاع الحرارة والصلابة العضلية المنتشرة (ارتفاع الحرارة الخبيث) أكثر ما يحدث في استخدام الهالوتان والسوكسينل كولين.

وإن صمل عضلات الأطراف والصدر والفك تحدث خلال 30 دقيقة من التخدير والعلاج هو بإيقاف الدواء وإعطاء الدانترولين (1-10 مغ/كغ وريدياً حتى يحدث الاسترخاء العضلي يليه 4-8 مغ/كغ كل 6 ساعات لمدة 24-48 سا) تحدث المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان فرطاً حرارياً وصملاً واضطراباً في الحالة العقلية وانحلالاً في العضلات المخططة.

ويعتبر الهالوبيريدول هو المسؤول في معظم الحالات ولكن قد تنتج الحالة عن مضادات الذهان الأخرى وعن سحب الليفودوبا. تبدأالأعراض خلال 1-3 أيام من استخدام الدواء أو تغيير الجرعة وترتفع الحرارة لدى كل المرضى (وسطياً 39.9°). وتحدث عسرة بلع وارتعاش واضطراب الحالة العقلية (تهيج إلى سبات) باكراً. العلاج بإعطاء الدانترولين (كما شرح سابقاً) ومشابهات الدوبامين (بروموكربتين 2.5-10 مغ 3 مرات باليوم)

أظهرت الدراسات أن ارتفاع حرارة الجسم إلى 42° يسبب ارتفاعاً في استهلاك الأكسجين في الدماغ ولكن يحدث انخفاض هذا الاستهلاك في الدرجات الأعلى. يتباطأ تخطيط الدماغ الكهربائي في الدرجات أعلى من 42°. تزول الشذوذات العصبية بإنقاص درجة الحرارة عدا عن حدوث الاعتلال العصبي المستمر في ثلث المرضى. وتزداد نسبة الوفيات مع درجات الحرارة الأعلى ولكن العامل المسبب هو الأهم في تحديد النتائج من درجة ارتفاع الحرارة. وعادة يمكن تحمل الحرارة حتى 42°.

XVIII الفصل 118

# الصداع ـ آلام العنق والآفات الألميــــة الأخــــرى

## الصداع

### البنى الحساسة للألم

ينجم الصداع عن تخريش البنى الحساسة للألم داخل القحف جيوب الجافية والأجزاء داخل القحف من الأعصاب مثلث التوائم والبلعومي اللساني والمبهم والأعصاب الرقبية العلوية، والشرايين الكبيرة، والجيوب الوريدية. ويوجد العديد من البنى غير الحساسة للألم مثل برانشيم الدماغ والبطانة السيسائية للبطينات والضفائر المشيمية ويوجد أيضاً النهايات العصبية المستقبلة للألم في العديد من البنى خارج القحف (العضلات ، الأوتار ، المفاصل ، الجلد) والتي عندما تتحرض تحدث الألم الذي يعود لمناطق متعددة من الرأس. والإشارات الألمية من هذه التراكيب تعبر إلى مراكز السيروتونين في الدماغ المتوسط قبل أن تنتقل إلى نصف الكرة المخية حيث يتم إدراك الألم وينتقل التنبيه الألمي الناتج عن نسج الدماغ فوق الخيمة عن طريق العصب مثلث التوائم بينما تنقل الأعصاب البلعومي اللساني والمبهم والعصبين الرقبيين الأوليين الإشارات من الحفرة الخلفية.

## تقييم مريض الصداع

من المهم أن تميز بين الأشكال السليمة والوخيمة من الصداع فالقصة المرضية المفصلة تساعد في كشف المرضى الذين لديهم آفات كبيرة دخل القحف ولذلك يجب أن نسأل عن نوعية وتوضع واستمرارية ووقت حدوث الصداع. وماذا يحرض أو يخفف الصداع. وإن شدة الألم ليس لها قيمة تشخيصية كبيرة ما عدا المرضى الذين يعانون من بداية حادة لصداع هو الأسوأ في حياة المريض فهذا الصداع يشير إلى نزف تحت العنكبوت (SAH). ونوعية الألم (نابض ـ ضاغط ـ طاعن) وتوضع الألم قد يكونا مفيدين وخاصة إذا كان الألم من منشأ خارج قحفي مثل الألم الصدغي في التهاب الشريان الصدغي. أما آفات الحفرة الخلفية فتسبب ألماً رقبياً قفوياً وأحياناً يترافق مع ألم خلف الحجاج أحادي الجانبي. وبشكل عام يشير الألم عديد البؤر إلى آفة سليمة. ويجب سؤال المريض عن المحرضات المعروفة للألم لديه مثل الطمث وأطعمة معينة والكافئين والكحول والشدة. قد تشير التغيرات النهارية لشدة الألم إلى السبب فالصدع الصباحي أو الذي يوقظ المريض من النوم يشير إلى ارتفاع الضغط داخل القحف أو توقف التنفس أثناء النومويجب ملاحظة وجود أعراض مرافقة للصداع مثل الاضطرابات البصرية أو الغثيان أو الاقياء ويجب أن تتضمن القصة السؤال عن الأدوية وخاصة المسكنات والأدوية التي تباع من دون وصفة وتسجل المعلومات عن القصة الدوائية السابقة بالإضافة إلى القصة العائلية وتؤخذ بعين الاعتبار وفي معظم مرضى الصداع يكون الفحص العصبي والسريري طبيعيين بالرغم من أن انتباهاً خاصاً يجب أن يوجه لفحص العينين لكشف وذمة حليمة العصب البصري.

## متلازمات الصداع

### الشقيقة

**المظاهر السريرية**: إن الشقيقة هي صداع نوبي يتميز بعدد من التغيرات العصبية والهضمية والذاتية ويعتمد التشخيص على ميزات الصداع والأعراض المرافقة. وتكون نتائج الفحوص السريرية والدراسات المخبرية عادة طبيعية.

إن نسبة انتشار الشقيقة هي حوالي 15٪ في النساء و 7٪ في الذكور وجميع أنماط الشقيقة قد تبدأ في أي عمر ابتداءً من الطفولة الباكرة بالرغم من أن معظم الأعمار عند البداية تكون في سن المراهقة أو البلوغ.

و(الجدول 118-1) يبين أنماطاً متعددة من الشقيقة والتي أشيعها الشقيقة بدون نسمة (الشقيقة الشائعة) والشقيقة مع النسمة (الشقيقة الكلاسيكية). ونسمات الشقيقة هي أعراض عصبية بؤرية تتميز بظواهر بصرية إيجابية (مثل عتامة ومضانية) والتي تسبق عادة الصداع ويتميز ألم الشقيقة بأنه نابض أحادي الجانب وتوزعه جبهي صدغي وغالباً ما يترافق مع القهم والغثيان وأحياناً الإقياء وفي الهجمات المميزة يكون لدى المرضى عدم تحمل للضوء بشكل واضح (رهاب الضوء) ويطلب الراحة في أماكن مظلمة وقد يكون لديه عدم تحمل للصوت (رهاب الصوت) وأحياناً للروائح (رهاب الروائح) ويتطلب تشخيص الشقيقة واحداً على الأقل من هذه العلامات وخاصة في حال غياب الأعراض الهضمية (الجدول 118-2) وتترافق الشقيقة لدى الأطفال عادة مع ألم بطني نوبي ودوار السفر واضطراب النوم ونادراً ما تكون بداية الشقيقة النموذجية متأخرة (أكبر من 50 سنة) بالرغم من شيوع تكرار الشقيقة التي كانت في حالة هجوع. إن صداع الشقيقة المتكرر المترافق مع خزل شقي عابر أو شلل شقي عابر

الجدول 118-2. تصنيف الشقيقة

- الشقية بدون النسمة (الشقية الشائعة)
- الشقيقة مع نسمة (الشقيقة الكلاسيكية)
- الشقيقة المختلطة

شقيقة الفالج الشقي
شقيقة التخليط Confasionol migrane
شقيقة الشلل العين
الشقيقة القاعدية

نادراً ما يحدث كمرض محدد وراثياً (شقيقة الشلل الشقي العائلية).

تتضمن الأشكال الأخرى النادرة للشقيقة نمط الشلل العيني المتكرر والقاعدي والذي يحدث بشكل أساسي في الطفولة والتي تسبقها نوبات صداع شديدة أو تترافق مع علامات سوء وظيفة الفص القفوي ثنائي الجانب أو سوء وظيفة جذع الدماغ أو سوء وظيفة مخيخية (مثل الشفع - شذوذات الحقل البصري ثنائية الجانب - الرنح - الرتة - الاضطرابات الحركية أو الحسية ثنائية الجانب - علامات اعتلال أعصاب قحفية أخرى وأحياناً سبات) يشير مصطلح شقيقة مختلطة إلى هجمات الشقيقة المترافقة مع قصور وظيفي عصبي كبير (مثال شقيقة مع شلل شقي أو سبات) بغض النظر عن النسمة البصرية في هذه الحالات يستمر القصور الوظيفي العصبي بعد الصداع بيوم أو يومين قد يشير الصداع الحاد إلى أحد أمراض CNS الخطرة الجدول (118-3) وهناك بعض الأعراض التي تزيد احتمال وجود آفة دماغية بنيوية (الجدول 118-4).

**الأسباب.** إن هجمات الشقيقة هي النتيجة النهائية لتفاعل عدد من العوامل ذات الأهمية المختلفة في أشخاص مختلفين وهذا العوامل تتضمن التأهب الوراثي وتعرض CNS لمحرض معين والعوامل الهرمونية وسلسلة من الحوادث العصبية الوعائية. والقصة العائلية مذكورة لدى 65-91٪ من الحالات. إن تحليل الارتباط مع تعدد

الجدول 118-3. التشخيص التفريقي للصداع الحاد الأسباب الأساسية

الشقيقة
الصداع العنقودي
السكتة
- نزف تحت العنكبوت
- نزف داخل الدماغ
- احتشاء دماغي
- تسليخ شرياني (سباتي أو فقاري)

استسقاء الدماغ الحاد
التهاب السحايا، التهاب الدماغ
التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة (عادة مزمن)
ورم (عادة مزمن)
الرضوض

الجدول 118-4. المعالم السريرية للصداع التي تشير إلى وجود آفة دماغية بنيوية

الأعراض:
الصداع الأسوأ في حياة المريض
مترقية
البداية > 50 سنة
تسوء في الصباح الباكر، توقظ المريض من النوم
زيادة واضحة مع الجهد
اعتلال عصبي بؤري
العلامات
صلابة النقرة
حمى
وذمة حليمة العصب البصري
ظهور المنعكسات المرضية أو عدم تناظر المنعكسات
اضطراب الوعي

الجدول 118-2. المعالم السريرية المميزة بين الشقيقة والصداع التوتري

| | شقيقة مع نسمة | شقيقة بدون نسمة | صداع توتري |
|---|---|---|---|
| النسمة | خلل عصبي موضعي (بصري، حسي لغوي) | لا يوجد خلل عصبي موضع | لا يوجد خلل عصبي موضع |
| | تتطور خلال 4 دقائق | | |
| | تستمر < 60 دقيقة | | |
| الصداع | وحيد الجانب | وحيد الجانب | **ثنائي** الجانب |
| | نابض | **نابض** | **غير** نابض (ضاغط لا يزداد بالجهد |
| | **يزداد بالجهد** | **يزداد** بالجهد | **قد يثبط فعالية المريض ولا يمنعها** |
| | **يثبط فعالية المريض ويمنعها** | يثبط فعالية المريض ويمنعها | |
| | **يبدأ خلال 60 دقيقة من النسمة** | | |
| المرافقات | **غثيان ± إقياء** | **غثيان ± إقياء** | **لا يحدث غثيان وإقياء** |
| الأعراض | رهاب الضوء | رهاب **الضوء** | **رهاب ضوء قليل جداً** |
| | رهاب الضوء | رهاب الضوء | |

أشكال DNA حدد موقع الإصابة الجينية في بعض العائلات الذين لديهم شقيقة الشلل الشقي وذلك في موقع قناة الكالسيوم على الصبغي 19.

وتبين الرؤية التقليدية أن الظاهرة العصبية للشقيقة تنتج عن تشنج الأوعية الدماغية والألم ناتج عن التوسع التالي في الشرايين خارج القحف وهناك دليل واضح على نقص الجريان الدموي الدماغي المرافق للنسمة في هجمة الشقيقة. ويعتبر الجهاز الوعائي لمثلث التوائم واحداً من التراكيب الهامة في آلية الألم في كل أنماط الشقيقة فتحريض العصب مثلث التوائم أو عقدته يمكن أن يفعل مستقبلات السيروتونين والنهايات العصبية في شرايين الجافية الصغيرة وينتج عنها التهاب عصبي المنشأ ومن المسلم به أنه في الشقيقة تحرض هذه التهابات بدورها النهايات العصبية حول الأوعية ونتيجة لذلك يحدث تحريض سوي للعصب مثلث التوائم وينتشر الألم في مناطق توزعه. لكن الدور الدقيق للعوامل الأخرى مثل الهرمونات الجنسية الأنثوية والمحرضات المحيطية والشدة في إمراضية الشقيقة مازال غير واضح.

**العلاج**. إن أهداف العلاج تتضمن (1) شفاء المريض من الهجمات الحادة (2) الوقاية من الألم والأعراض المرافقة للصداع المتكرر والخطوة الأولى هي إخبار المريض أن لديه شقيقة ويجب التأكيد على الطبيعة السليمة لهذا الاضطراب وعلى دور المريض المحوري في خطة العلاج. ومن المهم أن يحتفظ المريض بمذكرة عن الصداع.

**هجمة الشقيقة الحادة**: يمكن تحسين الحاد بعامل واحد أو أكثر من المشاركات الدوائية (شكل 118-1) بالإضافة إلى العلاج السلوكي المعدل. وإن العديد من هجمات الشقيقة تستجيب لمسكن واحد بسيط مثل استيامينوفين وأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وتستخدم الأفيونات بشكل محدود في هجمات الشقيقة ويشيع الاستخدام المفرط للمسكنات في مرضى الصداع وهو واحد من أهم المواضيع في علاج الشقيقة عند المرضى لذلك يجب أن تتم مراقبة كمية المسكنات. في المرضى الذين يعانون من غثيان من المفيد عادة أن يتم وصف مضادات الإقياء باكراً في الهجمات. قد يؤدي استخدام الفينوتيازين إلى حدوث حركات لا إرادية كتأثير جانبي مباشر بالإضافة إلى تأثيرها المركن (والذي قد يكون مفيداً).

هناك عدد من مشابهات السيروتونين (نوعية للشقيقة) أصبحت متاحة للاستعمال (الشكل 118-5). على الرغم من أن العديد منها له تأثير كبير في تخفيف الشقيقة يجب توجيه المرضى بعناية لاستخدامها الصحيح وعلاوة على ذلك فإن الاستجابة لهذه الأدوية لا يؤكد تشخيص الشقيقة.

**الوقاية من الشقيقة**: هناك العديد من الأدوية التي تمنع الشقيقة (الجدول 118-5) وإن استخدامها يجب أن يقتصر على المرضى الذين يعانون من هجمات متكررة (عادة أكثر من أربع هجمات بالشهر) وأولئك الذين لديهم استعداد لاستخدام الدواء يومياً ومهما كان الدواء فيجب إعطاء العلاج لفترة مناسبة وبجرعات مناسبة قبل الحكم على عدم فعاليته وقد يتطلب الأمر المشاركات الدوائية لكنها لا توصف بشكل روتيني.

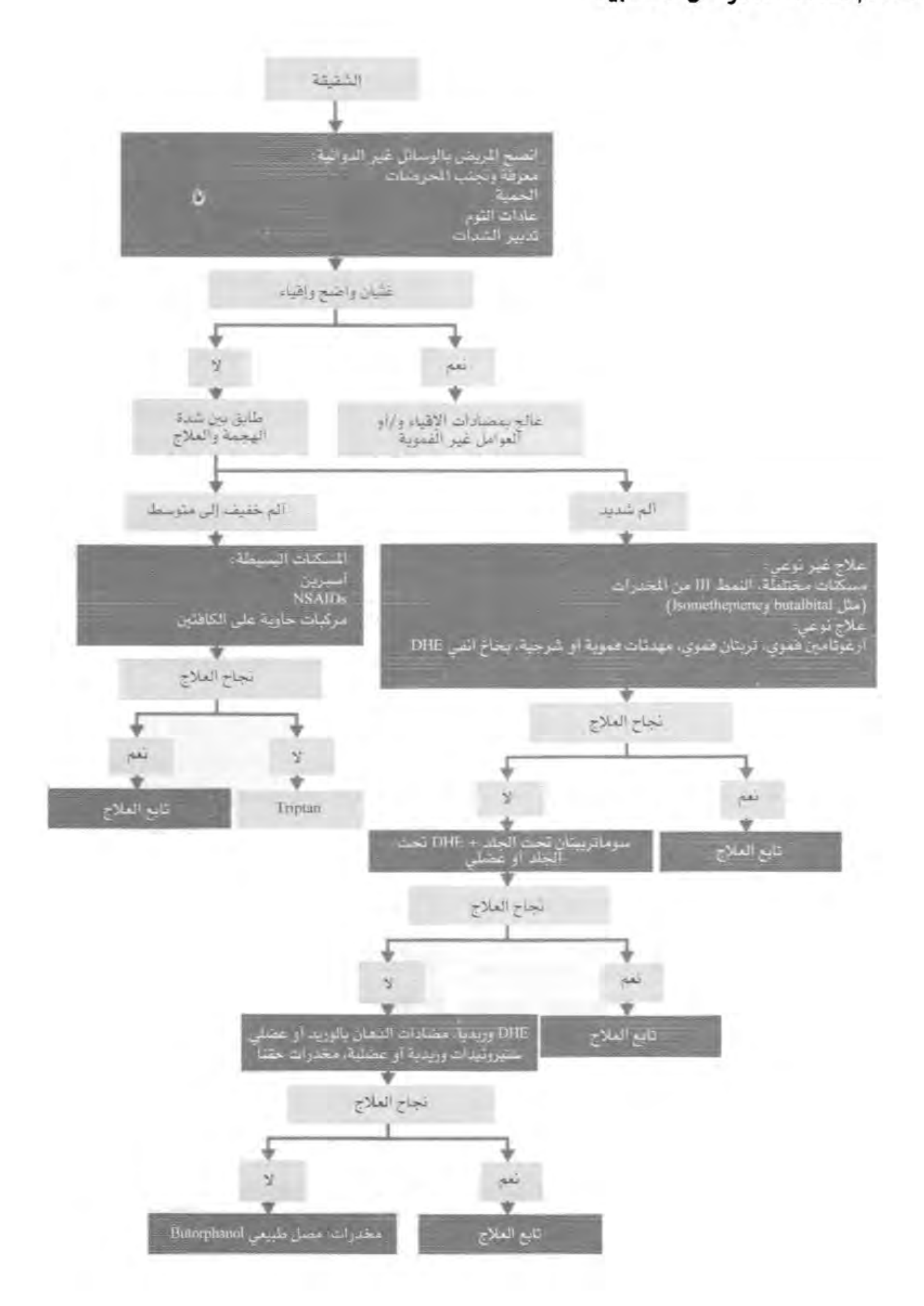
**مستقبل علاج الشقيقة**: تزايد الأدلة التجريبية على أن السبب في ألم الشقيقة هو الالتهاب من منشأ عصبي والمواد التي تحصر الالتهاب من منشأ عصبي هي قيد التجربة السريرية.

## الصداع العنقودي

**المعالم السريرية**: يتضمن الصداع العنقودي مجموعة من الأعراض قد يكون التسلسل الزمني لها محدداً بشكل خفيف أو جيد وهو صداع غير شائع ويشكل أقل من 10٪ من مرضى الصداع، وبعكس الشقيقة فهو شائع أكثر عند الذكور من الإناث والعمر الوسطي لبدايته أكبر منه في الشقيقة وكذلك بخلاف الشقيقة فالصداع العنقودي نادراً ما يبدأ في الطفولة والقصة العائلية أقل تواردا. ويكون ألم الصداع العنقودي شديداً جداً ويترافق مع احتقان المخاطية الأنفية والملتحمة في جهة الألم وقد يحدث زيادة في التعرق في الجانب الموافق من الجبهة والوجه وقد يترافق مع علامات عينية مثل متلازمة هورنر وتقبض الحدقة وانسدال الجفن والمظاهر الإضافية لوذمة الأجفان والألم هنا ثابت وغير نابض ويتوضع بشكل ثابت خلف الحجاج في جهة واحدة من الرأس وقد ينتشر أحياناً إلى الجانب الموافق من الوجه والعنق الهجمات توقظ المريض عادة من النوم وتكون غالباً بعد 2-3 ساعات من بداية النوم وبخلاف الشقيقة لا يخف الألم بالراحة في الظلام أو الأماكن الهادئة بل على العكس يقوم المرضى أحياناً ببعض الأعمال لشغل أنفسهم. وكما يشير اسمها فإن هجمات الصداع العنقودي تعاود بشكل متكرر خلال أسابيع أو أيام وهذه الهجمات المتكررة من الصداع يفصل بينها فترات حرّة مختلفة المدة عادة عدة أشهر أو

الجدول 118-5 . العلاج الوقائي للشقيقة

| الصنف الدوائي | العامل | الجرعة | التأثيرات الجانبية |
|---|---|---|---|
| حاصرات مستقبلات β الأدرينرجية | بروبرانولول | 40-160 مغ/يوم | مضاد استطباب في الربو . كوابيس . تعب . اغماء |
| | نادولول | 40-160 مغ/يوم | |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة | أميتريبتيلين | 10 - 50 مغ | جفاف الفم . تشوش ذهني . خفقان |
| مثبطات قنص السيروتونين | باروكستين | 10 - 50 مغ/يوم | أرق . وسن . اضطراب الوظيفة الجنسية |
| | سيرترالين | 50-200 مغ/يوم | |
| حاصرات قناة الكلس | فيراباميل | 120-900 مغ/يوم | إمساك . وذمة . انخفاض ضغط |
| معاكسات السيروتونين | ميثيسرجيد | 2-8 مغ/يوم | الاستخدام المديد يترافق مع تفاعلات تليفية |
| مضادات الاختلاج | ديفالبروكس الصوديوم | 500-1000 مغ/يوم | زيادة وزن . رعاش |
| | غابابنتين | 300-900 مغ/كغ | وسن |




**الشكل 118-1.** لوغارتمية علاج الشقيقة: DHE= دي هيدروارغوتامين.

سنوات وهذه الهجمات لها قابلية للتحريض حتى بكميات قليلة من الكحول وهناك أشكال نادرة من الصداع العنقودي "الشكل المزمن" والتي تكون فيه فترة الهمود قصيرة (أقل من 14 يوم). "الصداع النصفي المزمن الانتيابي" تكون فيه الهجمات أقصر ويصيب النساء أكثر "الصداع النصفي المستمر وهو صداع وحيد الجانب مستمر متوسط الشدة وإن سبب جميع هذه المتلازمات غير معروف بالرغم من أن توزع الألم يشير إلى اعتلال في العصب مثلث التوائم.

**العلاج** إن علاج الصداع العنقودي قد يجهض الصداع الحاد أو يكون وقائي يمنع الصداع والصداع الحاد قد يستجيب لإعطاء الاكسجين بواسطة القناع (7-10 ل/د لمدة 15 دقيقة) والذي يكون فعالاً خلال

الجدول 116-8. الصداع الثانوي لأمراض دماغية أساسية

| الجدول 116-8. الصداع الثانوي لأمراض دماغية أساسية |
|---|
| **الأمراض الدماغية الوعائية** |
| سكتة دماغية بنقص التروية |
| النزف داخل الدماغ |
| النزف تحت العنكبوت |
| **الأمراض الالتهابية** |
| التهاب الشرايين القحفية |
| التهاب أوعية CNS المعزول |
| متلازمة Tolosa - Hunt |
| الذئبة الحمامية الجهازية |
| **أمراض انتانية** |
| التهاب السحايا |
| الخراجات |
| التهاب الدماغ |
| التهاب الجيوب |
| بعد الرض |
| ورم دموي تحت الجافية |
| تقيح |
| **الأمراض التنشؤية** |
| ورم دماغي خبيث |
| ورم دماغي سليم |
| نقائل |
| **أسباب أخرى** |
| ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب |

عدة دقائق في 7٪ من المرضى ويفيد أيضاً استخدام السوماتريبتان وديهيدرو ارغوتامين ويتضمن العلاج الوقائي الليتيوم والصوديوم والفيرباميل وميتزجيد والستيروئيدات القشرية ديفولبروكس وإن الصداع النصفي الانتيابي والمتلازمات المرافقة يستجيب عادة للاندوميتامسين.

## الصداع توتري الشكل

تعرف هذه المتلازمة من الصداع بعدد من الميزات الألم عادة غير نابض ولكنه مستمر ويوصف عادة (بحس ضغط) وإحساس بالشد وعادة لا يكون وحيد الجانب وقد يكون جبهياً أو قفوياً أو معمماً ويكثر وجود الألم في الرقبة بخلاف الشقيقة. يستمر الألم عادة فترة أطول من الزمن (أيام) ولا يظهر ولا يزول بسرعة ولا يوجد نسمة ولا رهاب ضوء ولا رهاب صوت (الجدول 118-2) على الرغم من أن حدوث هذا الصداع يتعلق بالمريض وسورته تترافق مع الشدة العاطفية خاصة فإن الآلية المرضية قد تتعلق بالتقلص المديد للعضلات الرقبية والقحفية لهذا فالمصطلح الأكثر ملاءمة لهذه المتلازمة هو صداع التقلص العضلي.

ولا بد من التقييم الدقيق لحالة المريض وملاحظة وجود قلق أو اكتئاب. فقد أثبتت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بجرعاتها الخفيفة أنها الأكثر فائدة في الوقاية من الصداع التوتري. ومع أن الأكثر استخداماً هو الأميتريبتيلين فهناك مواد جديدة الآن ذات تأثيرات جانبية أقل وبنفس الفعالية.

## متلازمات صداعية أخرى

إن العديد من متلازمات الصداع الحاد يجب تفريقها عن الشقيقة والصداع العنقودي والصداع التوتري. وهذه تتضمن صداع قصف الرعد وصداع المثلجات وصداع الجماع والأخير قد يكون غير مميز عن صداع النزف تحت العنكبوت ويحتاج CT وبزل قطني لنفي النزف ومتلازمات الصداع الثلاثة أكثر شيوعاً عند مرضى الشقيقة.

## الصراع الناجم عن

## آفات دماغية بنيوية

قد يكون الصداع تظاهرة لمرض أساسي بنيوي (الجدول 118-6) ويمكن مشاهدته في جميع الأمراض الوعائية الدماغية: الاحتشاء والنشبة الدماغية العابرة والنزف ضمن الدماغ أو تحت العنكبوت فصداع النزف تحت العنكبوت عادة شديد جداً ويوصف من قبل المريض بأنه الأسوأ في حياته. وقد يترافق مع صلابة النقرة وشلل العصب الثالث (عادة يؤثر على الحدقة) ونزف في الشبكية أو أمام الشبكية أو تحت الملتحمة ويظهر CT الرأس دم تحت العنكبوت أو داخل البطينات أو في مناطق أخرى داخل القحف.

وإن مرضى الصداع مع الحمى يشكلون مشكلة تشخيصية شائعة في قسم الاسعاف. صلابة النقرة عرض شائع ويؤكد المنشأ السحائي بتحري علامتي برودزنسكي وكيرننغ. يحدث الإقياء لدى حوالي 50٪ من المرضى والشك بالتهاب السحايا يتطلب فحوصاً أخرى بما فيها البزل القطني وإذا أظهر المريض علامات بؤرية مثل وذمة الحليمة أو اضطراب واضح في مستوى الوعي يجب إجراء CT للرأس قبل البزل القطني لنفي الآفات البؤرية مثل الخراجات أو التقيح تحت الجافية على الرغم من أن هذه الآفات نادرة الحدوث.

التهاب الجيوب الحاد: إن ألم الرأس هو التظاهرة الأكثر وضوحاً في التهاب الجيوب. ويترافق عادة مع التعب والحرارة الخفيفة ويتميز الألم بأنه كليل ومستمر وغير نابض ويتحرض بالحركة والسعال والكبس ويتحسن بمضادات الاحتقان الأنفية وأكثر ما يظهر الألم بعد الاستيقاظ أو بعد أي اضطجاع لفترة طويلة ويزول بوضعية الوقوف ويعتمد مكان الألم على الجيب المصاب فالتهاب الجيب الفكي يحرض ألم وجني وأذني وسني موافق مع مضض وجهي شديد. أما التهاب الجيب الجبهي فيحرض صداعاً جبهياً قد يمتد خلف المقلة وإلى قمة الرأس ويظهر مضض بجس الجبهة مع مضض نقطي على السطح السفلي للجزء الآنسي من الحافة الحجاجية العلوية. أما التهاب الجيب الغربالي فيحرض ألماً بين أو خلف العينين مع انتشار إلى المنطقة الصدغية ويكون جس العيون والحجاج عادة مؤلماً وفي الحقيقة حركات

العين نفسها تثير الألم. ويسبب التهاب الجيب الوتدي ألماً في الحجاج وقمة الرأس وأحياناً في المناطق الجبهية أو القفوية ونادراً ما يكون الالتهاب المزمن سبباً للصداع.

**أورام الدماغ:** تسبب أورام الحفرة الخلفية (خاصة المخيخ) الصداع عادة وخاصة إذا حدث الاستسقاء بسبب الانسداد الجزئي لجريان CSF أما في أورام فوق الخيمة فيقل حدوث الصداع ويتظاهر باضطراب الحالة العقلية أو شذوذات بؤرية أو نوبات صرعية. وعلى الرغم من أن ارتفاع الضغط داخل القحف يترافق عادة مع صداع ولكنه لا يكون عادة الآلية البدئية للصداع لأن ارتفاع الضغط وحده لا يؤدي دائما إلى تخرب البنى الحساسة للألم.

**ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب IIH:** تدعى هذه المتلازمة أيضا ارتفاع الضغط داخل القحف السليم وتعرف بارتفاع الضغط داخل القحف بدون دليل على آفة بؤرية أو استسقاء أو وذمة دماغية شديدة وتحدث عادة بين أعمار 15 و 45 سنة وتشيع عند النساء البدينات ويتميز هذا الاضطراب بصداع ومع الوقت يحدث لدى المرضى اضطراب بالرؤية مثل تحدد الساحة البصرية المحيطية وزيادة حجم البقعة العمياء. وتشوش رؤية خفيف وشفع ثانوي لشلل العصب المبعد ويظهر فحص قعر العين وذمة حليمة والتي تكون عادة أشد مما هو متوقع حسب الصورة السريرية. IIH عادة سليم ومحدد لذاته لكنه قد يؤدي إلى فقدان بصري حتى درجة العمى والصداع عادة مخاتل البدء ومعمم وخفيف الشدة وأسوأ في الصباح وبعد الجهد (السعال أو الكبس).

وتترافق الحالة عادة مع تناول الأدوية . التسمم بفيتامين A، Nolidixic. Acid، دانازول (دانوكرين)، ايزوتريتينون (أكايوتان) . بالإضافة إلى سحب الستيروئيدات القشرية كما يترافق مع الاضطرابات الجهازية مثل قصور جارات الدرق والذأب . يكون CT عادة طبيعيا لكن قد يظهر بطينات صغيرة وسرج تركي فارغ في بعض الحالات والضغط الانفتاحي لـ CSF مرتفع عادة حوالي 250-450 مم ماء مع تموج الضغط بشكل واضح عند مراقبته لفترة طويلة.

العلاج: بعد نفي الأسباب الثانوية لـ IIH يوضع المريض على حمية غذائية لتخفيف الوزن وقد أثبتت مثبطات الأنزيم المحول C.AI (استيازولاميد) والستيروئيدات القشرية فعاليتها في ضبط الصداع ويعطى فورسيمايد كخط ثان في العلاج لإنقاص إنتاج CSF. وإن البزل القطني المتكرر غير شائع الاستخدام على الرغم من أنه يخلص من الصداع لفترة قصيرة وتعتبر عملية مفاغرة CSF (التحويلة البطينية البريتوانية) ضرورية أحيانا أما المرضى الذين يعانون من فقدان بصري متطور فقد ظهر أن تثقيب غمد العصب البصري يحمي ويعيد الرؤية في 80-90٪ ويحدث شفاء الصداع في الغالبية العظمى. وإن انخفاض الضغط داخل القحف (عادة ثانوي لتسريب CSF بعد الرض أو البزل القطني) قد يسبب أيضا صداع يحرض بالوقوف.

**الصداع بعد الرض:** الصداع عند هؤلاء الأشخاص ليس له نوعية خاصة ويترافق مع التهيج واضطراب التركيز والنساوة واضطراب الذاكرة ودوار خفيف. ويتواجد القلق والاكتئاب بدرجات مختلفة. وتتوافر عدة طرق علاجية ويفيد استخدام أميتريبتيلين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وأحيانا تفيد المرخيات العضلية وحالات القلق.

**التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة:** يحدث الصداع لدى 60٪ من المرضى ويسمى أيضا التهاب الأوعية الجيبومي للشرايين المتوسطة والكبيرة أكثر من 95٪ من المرضى عمرهم 50 سنة أو أكثر. ويحدث كل من التعب والحمى وفقدان الوزن والعرج المتقطع الفكي باكرا بالإضافة إلى الصداع. وإن الألم العضلي الرثوي العديد وهو متلازمة ألم شديد في العنق والكتفين والحوض يتواجد في نصف المرضى وقد تحدث الاضطرابات البصرية الناجمة عن التهاب العصب البصري بنقص التروية ويوصف الصداع عادة كألم ويتحرض ليلا وبعد التعرض للبرد. ويكون عادة الشريان الصدغي السطحي محمرا ومؤلما جدا وقد يغيب النبض فيه. وترتفع عادة سرعة التثفل وسطيا 100 مم/سا ويلاحظ عادة فقر دم ويثبت التشخيص بخزعة الشريان الصدغي ولأن الالتهاب قطعي فقد نحتاج إلى مقاطع كبيرة أو متعددة. وإن العلاج بالبريدنيزون مفيد جدا ويجب إعطاؤه مباشرة لحماية البصر في الجانب المصاب.

## الصداع في الأمراض الجهازية

إن العديد من الأمراض الجهازية تترافق مع الصداع كعرض بارز وبعض هذه المتلازمات الأكثر انتشارا ملخص في (الجدول 118-7).

| الجدول 118-7، الصداع الثانوي للأمراض الجهازية |
| --- |
| الأمراض القلبية الصمامية/ الاستقلابية |
| ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث (مثل ورم القواتم) |
| ضخامة النهايات |
| داء كوشنغ |
| الكارسينوئيد |
| فرط جارات الدرق |
| داء باجيت |
| الأمراض الرئوية |
| فرط كربون الدم |
| توقف التنفس أثناء النوم |
| دوائية |
| الكحول |
| النترات |
| سحب الكافئين |
| صداع سحب المسكنات |
| عوامل أخرى: ديبريدامول، سيكلوسبورين tacrolimus |
| حاصرات أقنية الكالسيوم |

### الألم العصبي القحفي

إن الألم العصبي يفرق عن آلام الرأس الأخرى بقصر الهجمات (عادة 1 2 ثانية أو أقل) وبنمط توزع الألم ويستجيب الألم العصبي للعلاج بجرعات مناسبة من مضادات الاختلاج مثل الفينوتئين، الكاربامازبين وغابابنتين وأحياناً باكلوفن.

**ألم مثلث التوائم:** في ألم مثلث التوائم (العرة المؤلمة) يكون الألم طاعناً وتشنجياً ووحيد الجانب في أحد فروع العصب مثلث التوائم يستمر لثوان ولكنه يحدث عدة مرات باليوم لمدة أسابيع ويحرض بشكل مميز حتى باللمس الخفيف لمناطق معينة في الوجه مثل الشفة واللثة وفي عدد قليل من الحالات يكون ناجماً عن التصلب العديد أو أورام الزاوية الجسرية المخيخية أو أمهات الدم أو التشوهات الشريانية الوريدية على الرغم من أنه في هذه الحالات (بخلاف ألم مثلث التوائم الحقيقي) يوجد عادة علامات موضوعية لخلل عصبي مثل وجود مناطق نقص حس في هذه الحالات (العرضية) من الألم العصبي يكون الألم عادة غير نموذجي وقد يهدد ألم مثلث التوائم الحياة عندما يؤثر على الأكل. إذا فشلت المعالجات الدوائية مثل الكاربامازبين فيمكن إجراء عدد من العمليات الجراحية بما فيها إزالة ضغط الوعاء الدموي الصغير عن العصب أو قطع الجزء الحسي من العصب مثلث التوائم.

**ألم العصب البلعومي اللساني:** وهو اضطراب نادر وأقل شيوعاً من ألم مثلث التوائم وهو ألم شديد انتيابي قصير طاعن وحيد الجانب ينتشر من الحلق إلى الأذن وبالعكس ويتحرض عادة بتحريض مناطق معينة "منطقة محرضة" (مثل الحفرة اللوزية أو جدار البلعوم) ويحرض البلع الهجمة أحياناً وكذلك كل من التثاؤب والكلام والسعال وإذا فشلت المعالجة الدوائية يجب إزالة ضغط الوعاء الدموي الصغير عن العصب جراحياً.

**الألم العصبي بعد العقبول:** يسبب الحلأ المنطقي الصداع بإصابته الأعصاب القحفية في ثلث الحالات. وفي بعض الحالات يتلو المرض الحاد الأساسي ألم شديد حارق ومستمر وقد يزول هذا الألم بعد عدة أسابيع أو يبقى (خاصة عند المسنين) لأشهر أو سنوات يكون الألم موضعاً فوق توزع العصب المصاب ويترافق مع مضض شديد حتى باللمس الخفيف ويعتبر الفرع الأول للعصب مثلث التوائم أكثر الأعصاب إصابة (الحلأ العيني) ويترافق أحياناً مع التهاب قرنية وملتحمة وعندما يصاب العصب السابع (الحلأ الركبي) يحدث الألم في مجرى السمع الظاهر وشحمة الأذن وأحياناً يحدث شلل مرافق في العصب الوجهي (متلازمة رامزي هنت).

**الألم العصبي القفوي:** تتضمن هذه المتلازمة ألماً قفوياً يبدأ في قاعدة القحف ويتحرض عادة ببسط العنق ويظهر الفحص السريري مضضاً في منطقة العصب القفوي واضطراباً حسياً في القطاع الجلدي C2 ويتضمن العلاج استخدام الطوق الرقبي الطري والمرخيات العضلية والعلاج الفيزيائي والحقن الموضعي للمسكنات ومضادات الالتهاب

### الحثل الودي الانعكاسي RSD

يشكل RSD متلازمة تتألف من ألم وفرط حس وتغيرات ذاتية وتقريباً أي نوع من الأذيات يؤدي إلى RSD وهذا يتضمن الرضوض الكلية والتمزقات والحروق وتتطور أعراض RSD تدريجياً على مدى أيام أو أسابيع وتقسم إلى 3 مراحل تختلف مدتها بشكل واضح وتتميز المرحلة الحادة بالألم العفوي أو الألم الحارق والذي يقتصر على منطقة وعاء معين أو عصب محيطي أو جذر عصبي. فرط التألم (ألم يتميز بفرط الفعالية "إحساس تال" للمنبه) قد يحدث مع خلل الحس.

مرحلة الحثل تبدأ عادة بعد 3-6 أشهر من الأذية وتتميز بألم حارق عفوي وفرط تألم أكثر وضوحاً في المرحلة الحادة تصبح الأظافر مشققة أو مثلمة ويتحدد نمو الشعر بالإضافة إلى ذلك بنقص مدى حركة المفاصل وتضمر العضلات ويحدث تخلخل العظام والوذمة ويحدث الضمور عادة بعد أكثر من 6 أشهر على الأذية. يصبح الألم أقل وضوحاً ويصبح الجلد بارداً وشاحباً ومزرقاً مع زيادة أو نقص في التعرق وتحدث التغيرات الضمورية غير المعكوسة في الجلد والنسيج تحت الجلد فيصبح الجلد ناعماً ولامعاً مع ضمور النسيج تحت الجلد وتصبح الأصابع مستدقة والمفاصل ثابتة مع حدوث تقفعات. ويترافق RSD عادة مع تغيرات سلوكية واضحة والتي قد تتضمن عدم ثباتية عاطفية وقلق وانسحاب اجتماعي.

تشخيص RSD سريري بشكل أساسي ويعتمد على قصة المريض وفحصه السريري ولا يوجد فحوص تشخيصية نوعية لهذه الحالة وإن آليات تطور العلامات والأعراض في RSD غير محددة تماماً ويمكن إراحة العديد من المرضى من الألم عن طريق الحصار الودي وذلك بالحصار الحسي للعقد الودية المعصبة للأجزاء المؤلمة أو عن طريق حصر الألياف المقوية للأدرينالين وبذلك يتبين أن الألم سببه ودي فتثبط الودي هو المبدأ الأساسي في المعالجة ويعتبر الحصار الجهازي الوريدي لمقويات الأدرينالين α بمادة فنتولامين طريقة جيدة لحل الودي ويفيد إعطاء مضادات الالتهاب والأميتربتيلين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الأخرى في علاج الألم المزمن الحارق بينما مضادات الاختلاج (كاربامازبين أو فينوتئين) والأدوية المضادة للتشنج (باكلوفن) تفيد في الألم النوبي أو المختلف الشدة.

## آلام العنق والظهر

معظم المرضى الذين يعانون من ألم عنقي حاد أو ألم ظهري لديهم اضطرابات عضلية هيكلية والتي تكون محددة لذاتها ولا تحتاج علاجاً خاصاً وقد ينشأ الألم عن عدة مواضع منها الفقرات والأقراص بين الفقرات والسطوح المفصلية والعضلات وأربطة العمود الفقري.

ولأن العمود الصدري مصمم ليؤمن الصلابة أكثر من الحركة فإن

تمزق الأقراص الصدرية نادر جداً فالألم الصدري الحاد قد ينتج عن تسلخ الأبهر أو خثار الشريان الفقري الأمامي.

## القسط الفقاري الرقبي

وهو اضطراب تنكسي في الأقراص بين الفقرية الرقبية يؤدي إلى تشكل المناقير وضخامة في السطوح المفصلية الملاصقة والأربطة وهو المرض الأكثر شيوعاً في العيادات العصبية ويتظاهر شعاعياً في أكثر من 90٪ من الناس فوق عمر 60 سنة. ولأسباب غير معروفة فإن درجة الشذوذ التشريحي لا تتناسب مع الأعراض والعلامات السريرية. وقد يمثل المرض السريري مركباً من التغيرات التنكسية الطبيعية المتعلقة بالعمر في العمود الرقبي وتضيقاً ولادياً أو تطورياً في القناة الفقرية الرقبية وهذه العملية قد تتحرض بالرض وقد تتظاهر كعنق متصلب مؤلم مع أو بدون أعراض وعلامات لتخريش الجذور العصبية أو انضغاط الحبل الشوكي. والمرضى الذين يعانون من تخريش الجذور يشتكون من ألم وخدر ينتشر إلى الطرف تقريباً في التوزع الجلدي للجذر العصبي المصاب والفقدان الحسي الشديد غير شائع وبالتأكيد أقل وضوحاً من الأعراض (الجدول 118-8) ويرفع المريض عادة ساعده ويعطفه خلف رأسه للتخفيف من الألم. وإن العلامات العصبية الموضوعية قد تقتصر على عدم تناظر المنعكسات لأن الضعف العضلي قد يختفي بوجود الألم والمرضى الذين لديهم درجة ما من انضغاط النخاع الشوكي يشتكون من اضطرابات في المشي واضطراب في المثانة. والفحص السريري يظهر تشنجاً في الأطراف السفلية وهؤلاء المرضى يحتاجون لتقييم شعاعي MRI أو CT. وإن الصورة الشعاعية البسيطة للرقبة تعطي معلومات قليلة ما عدا عند مرضى الداء الرثياني الذين يشتبه عندهم بوجود انغلاف قاعدي أو تحت خلع فهقي أطلسي.

وإن القسط الفقاري الرقبي شائع جداً بين الناس وقد يتظاهر مترافقاً مع مرض آخر في الحبل الشوكي. ومن الأمراض الأخرى التي تشبه القسط الفقاري الرقبي لدينا التصلب العديد والتصلب جانب الضموري. ونادراً مرض جهازي مركب تحت حاد (عوز Vit B12). ويتضمن العلاج المحافظ استعمال مضادات الالتهاب والتثبيت الرقبي والعلاج الفيزيائي لتقوية عضلات العنق (الشكل 118-2) ونتوجه للجراحة في حال تطور مشكلة عصبية.

## ألم أسفل الظهر الحاد

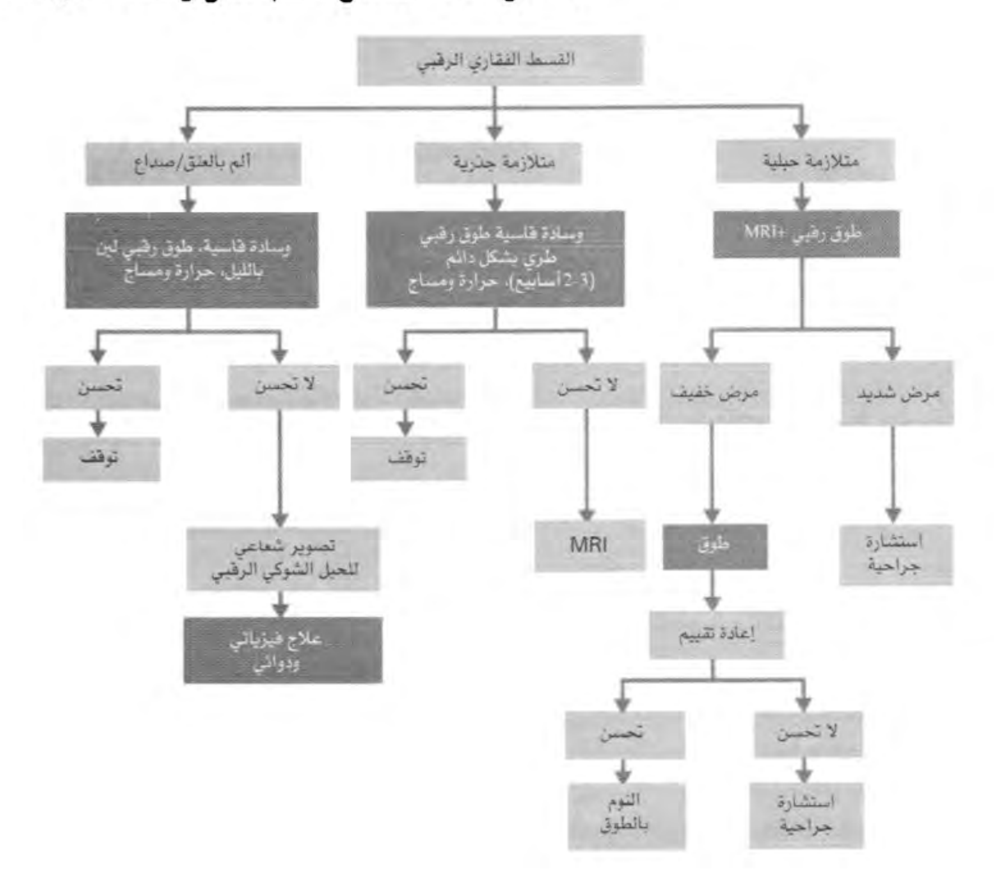
نفس التغيرات التي تصيب العمود الرقبي يمكن أن تصيب العمود القطني ولأن النخاع الشوكي ينتهي في مستوى الفقرة القطنية الأولى فإن تضيق القناة الفقرية القطنية من أمراض القرص بين الفقري والقسط الفقاري التنكسي سيصيب جذور ذيل الفرس وإن أكثر المستويات إصابة في أمراض القرص الفقري التنكسية هي في مستوى ق4 ، ق5 و ق5 ، ع1 وهذا ينجم عنه الشكوى الشائعة من العصب الوركي بسبب تخريش الجذور القطنية السفلية.

ويميل الألم للتحسن بالجلوس أو الاستلقاء على عكس الألم الناتج عن الأورام الشوكية أو الفقرية والذي يتحرض بالاستلقاء المديد. ويظهر الفحص فقدان البرخ الطبيعي القطني (Lordosis) وتشنج العضلات حول الشوكية ويتحرض الألم برفع الساق المستقيمة نتيجة لتمطط الجذور القطنية السفلية وفي حوالي 10٪ من الحالات يحدث انزلاق جانبي للقرص الفقري مما يؤدي إلى ضغط الجذور أكثر.

قد يتظاهر التضيق الشوكي في المنطقة القطنية "كعرج متقطع عصبي" والذي يوصف عادة على أنه ألم في الإلية أحادي أو ثنائي الجانب يسوء بالوقوف والمشي ويخف بالراحة أو العطف عند الخصر وقد يعاني المرضى من ألم يزداد بالمشي على منحدر عكس مرضى العرج المتقطع الوعائي والذين يكون الألم على أشده بالصعود للأعلى ووسائل علاج الألم القطني مشابهة لعلاج الألم الرقبي مع الاحتفاظ بالجراحة لمرضى العلامات العصبية والعلامات المرضية الواضحة على الصور الشعاعية معظم حالات ألم أسفل الظهر حتى حالة تمزق القرص بين الفقري يمكن أن تعالج علاجاً محافظاً بفترة قصيرة من الراحة والمرخيات العضلية والمسكنات وكذلك فإن الراحة المديدة في السرير لم تعد مطلوبة إلا عند مرضى الألم الشديد ويعتبر تثقيف المريض مهماً حول الوضعية المناسبة للجلوس والتمارين المناسبة للظهر وكذلك المعالجة الفيزيائية وإن مناورات المعالجة باليدين تبقى للمرضى الذين لا يوجد لديهم أدلة على أذية عصبية أو عدم ثباتية شوكية.

الجدول 118-8. التلازمات الجذرية الشائعة لأمراض الأقراص بين الفقرية

| المسافة القرصية | الجذر المصاب | العضلات المصابة | مكان الألم/الخدر | المنعكسات المصابة |
|---|---|---|---|---|
| C4-C5 | C5 | الدالية ، ثنائية الرأس | الكتف | ذات الرأسين |
| C5-c6 | C6 | باسطات الرسغ | الحفرة الكعبرية | مثلثة الرؤوس |
| C6-C7 | C7 | مثلثة الرؤوس | الإصبع الوسطى | العضدية الكعبرية |
| C7-T1 | C8 | العضلات الداخلية لليد | الأصبع الرابع والخامس | عطف الأصبع |
| L3-L4 | L4 | مربعة الرؤوس | مقدم الفخذ | منعكس الركبة |
| L4-L5 | L5 | الشظوية | الإبهام/ ظهر القدم | |
| L5-S1 | S1 | العضلات التوأمية/ الإليوية | جانب القدم/ الأخمص | منعكس الكاحل |




**الشكل 118–2**. لوغارتمية معالجة القسط الرقبي.



# الفصل 119

# اضطرابـــات الرؤيـــة والسمع

## اضطرابات الرؤية وحركات العين

### فحص الجهاز البصري

#### القدرة البصرية

يجب أن يبدأ الفحص السريري للوظيفة البصرية بفحص القدرة البصرية ويجب أن يستعمل المريض العدسات المصححة إذا كانت متوفرة. وإذا كان بالإمكان يجب أن يجرى الفحص بواسطة لوحة Snellenchart على بعد 20 قدم لتصغير تأثير حجم الحدقة ومطابقة العدسة على القدرة البصرية. وعندما تكون أسواء الانكسار مسؤولة عن نقص القدرة البصرية فيمكن تحسين الرؤية بجعل المريض ينظر من خلال ثقب صغير. إذا كانت القدرة المصححة في عين أقل من 40/20 فذلك يشير إلى أذية العدسة (ساد) أو الشبكية أو اضطراب في السبيل البصري الأمامي (قبل التصالب) ويجب أن يتم فحص رؤية الألوان في كل عين حتى عندما تكون القدرة البصرية طبيعية وإن مرضى آفات العصب البصري قد يشكون من أن الألوان تبدو كأنها "ممسوحة" في العين المصابة.

#### الساحة البصرية

إن الفحص الدقيق للساحة البصرية (الشكل 119-1) يمكن عادة من تحديد مكان الآفة التي تؤثر على الجهاز البصري الوارد (الحسي) ويجب فحص الساحة في الأرباع الأربعة بمقارنة ساحة المريض مع ساحة الفاحص (المقابلة) وإن سؤال المريض عن عدد أصابع الفاحص الممدودة أكثر حساسية من تحريك شيء ما في فحص خلل الساحة البصرية يجب أن يتم الفحص في جهة واحدة ثم في الجهتين لأن وجود اضطراب (خاصة في نصف الساحة البصرية اليسرى) بالفحص الثنائي فقط (همود extinction) يشير إلى آفة في الفص الجداري المقابل.

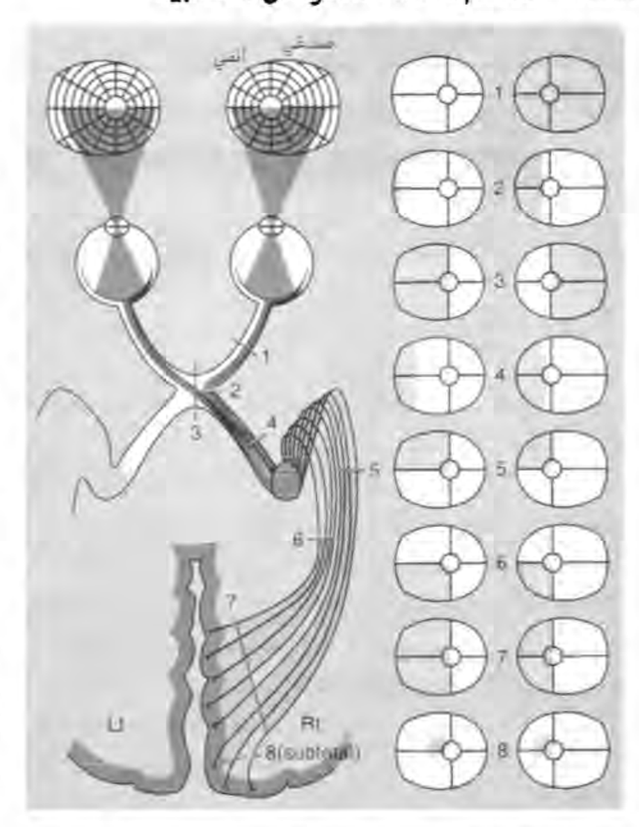
وإن فقدان الرؤية الجزئي أو الكلي في عين واحدة يشير فقط إلى أذية في الشبكية أو أذية العصب البصري أمام التصالب بينما شذوذات الساحة البصرية التي تطال كلا العينين تشير إلى آفة في التصالب أو بعده. أما العتمات فهي مناطق من فقدان البصر الجزئي أو الكلي وقد تكون محيطية أو مركزية فالعتمات المركزية تؤثر على البصر بشكل كبير كنتيجة لأذية ألياف اللطخة بينما العتمات التي تؤثر على نصف الساحة البصرية تسمى عمى شقي. ويشير العمى الشقي المتماثل إلى آفة خلف التصالب البصري والعمى الربعي هو آفة أصغر في الساحة البصرية وقد تكون علوية (والتي تشير إلى آفة في الفص الصدغي) أو سفلية (تشير إلى آفة في الفص الجداري) يشير العمى الشقي الصدغي إلى آفة في التصالب مثل أورام النخامة. ويحدث العمى الأفقي في حال الأذية الوعائية للشبكية وتشير العتمات الومضانية إلى أهلاس من أضواء لامعة وإذا كانت أحادية الجانب فقد تكون ناجمة عن انفصال شبكية وإذا كانت ثنائية الجانب فهي تشير إلى نقص الدم القفوي (كما في الشقيقة) أو النوبات الصرعية ووجود أي موجودات مشتبهة في فحص المقابلة السريرية هو مبرر لفحص المجال البصري.

#### الحدقات

إن تقبض الحدقة ينجم عن تحريض الجزء نظير الودي من العصب المحرك العيني (العصب الثالث) بينما توسع الحدقة يتواسطه الجهاز الودي وإذا اختل التوازن بين هذه الأجهزة ينتج عدم التساوي الحدقي (تفاوت الحدقتين) فلا بد من فحص الحدقات بكل من الضوء الساطع والباهت وإذا كان تفاوت الحدقتين يزداد في الانتقال من الضوء الباهت إلى الساطع فهذا يشير إلى آفة في الجهاز نظير الودي (الشكل 119-2). وإن التفاوت الحدقي الفيزيولوجي يتميز باختلاف حجم الحدقات والتي تظهر بشكل أقل في الأضواء الساطعة ولا يرافقها أي موجودات مرضية.

ويجب ملاحظة الاستجابة المباشرة والانعكاسية في كل عين ففي الاستجابة الانعكاسية عندما يضاء الضوء تجاه عين واحدة تقبض الحدقتين معاً وأفضل ما يفحص ذلك (فحص الضوء المتأرجح) حيث يحرك الضوء بسرعة من عين إلى أخرى وإذا كان هناك توسع في حدقة واحدة بتحريك الضوء إليها من الجانب الآخر فهذا يجب أن يطرح احتمال شذوذ في العصب البصري في تلك العين وهذا الشذوذ يسمى الاضطراب الحدقي الوارد. وإن الاستجابة الحدقية للمطابقة تفحص بالطلب من المريض أن ينظر أولاً إلى البعيد ثم إلى إصبع الفاحص على بعد 12 إنش فيجب أن تتقبض الحدقة بشكل متناظر وسريع.

يجب البحث عن الإطراق فوجود حدقة كبيرة غير متفاعلة مع إطراق يشير إلى آفة في العصب المحرك العيني (شلل العصب القحفي III) تقطع التعصيب نظير الودي للحدقة وإن الشلل المرافق بالعضلات المستقيمة الأنسية والسفلية والمنحرفة السفلية ينجم عنه انحراف العين للأسفل والوحشي "أسفل والخارج" ويشكو المريض من الشفع. ومن الأسباب الشائعة لشلل العصب الثالث الانضغاط بأم دم على حساب الشريان الوصلي الخلفي أو الفتق عبر الخيمة أو نقص التروية



**الشكل 119-1.** الحقل البصري الذي يرافق أذيات السبيل البصري. 1: العصب البصري: الكمنة أحادية الجانب. 2: جانبي التصالب البصري: العمى الشقي المتماثل غير الكامل المتناقض. 3: التصالب البصري المركزي، العمى الشقي الصدغي ثنائي الجانب. 4: المسار البصري: العمى الشقي المتماثل غير الكامل. 5: العروة الصدغية للتشعع البصري، عمى ربعي علوي مقابل كامل أو جزئي متطابق. 6: الامتدادات الجدارية (العلوية) للتشعع البصري: عمى ربعي سفلي مماثل كلي أو جزئي متطابق. 7: القطع القفوي الجداري الكامل للتشعع البصري: عمى شقي متماثل كامل مطابق مع انحراف فيزيولوجي للبقعة الصفراء وعادة تبقى الرؤية المركزية سليمة (المحافظة على اللطخة). 8: الأذية الجزئية للقشر البصري: العتمات المماثلة المطابقة تنتشر عادة على الأقل في الساحة المركزية.

عند مرضى السكري أو التهاب الأوعية، ويفترض إن شلل العصب الثالث ينجم عن نقص التروية فقط عندما يحافظ على سلامة الحدقة تماماً ويكون هناك شلل كامل في العضلات المحركة للعين والرافعة للجفن.

وإن الحدقة الصغيرة غير المتفاعلة والمترافقة مع إطراق تشكل متلازمة هورنر وتنتج عن أذية الألياف الودية للحدقة وقد تترافق مع خلل التعرق وحيد الجانب الناجم عن أذية الألياف الودية وقد تنجم عن آفات تحت المهاد أو جذع الدماغ أو الحبل الشوكي الرقبي أو الألياف الودية الواردة إلى الحدقة. وإن متلازمة هورنر الناجمة عن إصابة الألياف الودية قد تكون العلامة الأولى لأورام قمة الرئة (بانكوست) أو قد تحدث في الأمراض التي تصيب الشريان السباتي.

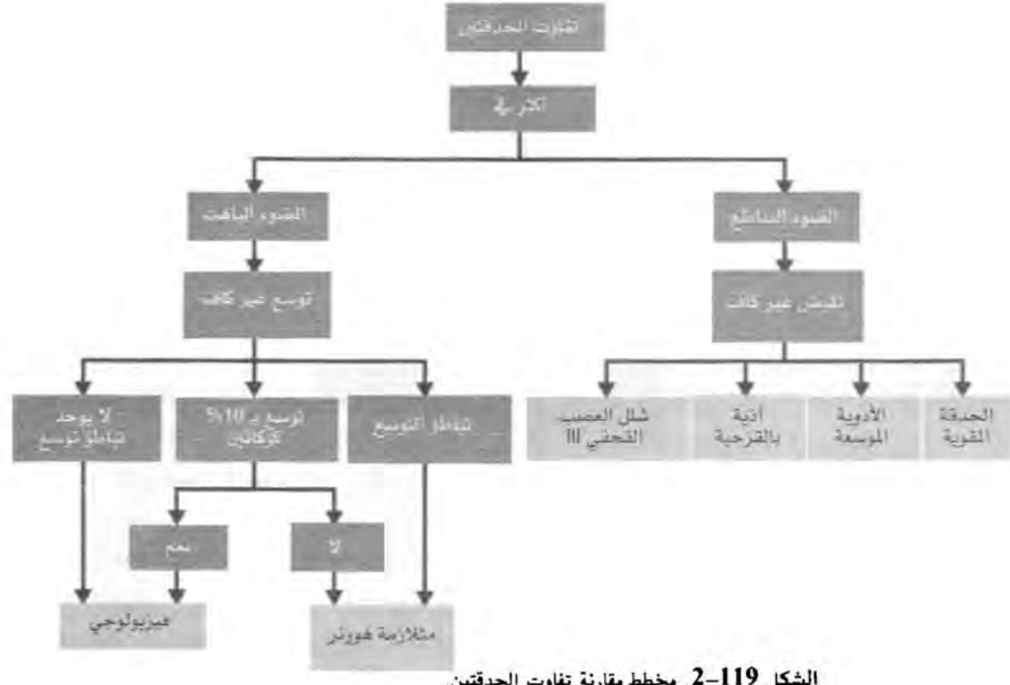
أما حدقة أرجيل روبرتسون فهي حدقة صغيرة غير منتظمة تتقبض بالرؤية القريبة ولا تتقبض بالضوء وتترافق عادة مع الإفرنجي العصبي وأحيانا مع الداء السكري لذلك تسمى افتراق ضوء - رؤية قريبة. وقد تحدث في آفات ظهر الدماغ المتوسط حيث يكون هناك شذوذات في التحديق العمودي وانكماش في الأجفان ورأرأة تقاربية انكماشية. أما الحدقة المقوية (حدقة أدي Adie) فهي تتقبض ببطء وبشكل غير كامل استجابة للضوء وهي عادة موجودة عرضيا في الفحص ولكن قد تترافق مع غياب المنعكس (متلازمة آدي) ولقد افتراض أن هذا الاضطراب ناجم عن فقدان التعصيب نظير الودي يشير رقص البؤبؤ (Hippus) إلى عدم ثبات حدقي مع اهتزاز متزامن في حجم الحدقة وتعتبر ظاهرة طبيعية.

## حركات العين

تساعد عدة عناصر في القصة المرضية على تقييم مريض الشفع هل الشفع عمودي بشكل أساسي أم أفقي وهل هو أكبر بالنظر إلى اليمين أم اليسار وإن تضاعف الرؤية الذي يختلف خلال النهار يشير إلى الوهن العضلي الوخيم وهل الشفع أعظمي بالنظر للقريب أم البعيد حيث تشير الصعوبة الأكبر في الرؤية القريبة إلى أذية في العضلة المستقيمة الأنسية أو العصب المحرك العيني أو الجهاز المقرب بينما ضعف العصب المبعد العيني ينجم عنه شفع أفقي بالنظر إلى الأجسام البعيدة وإن الشفع بعين واحدة ينجم عادة عن أمراض الشبكية أو العدسة ويصحح بجعل المريض ينظر من خلال ثقب دقيق ما لم يكن السبب نفسي المنشأ.

ويجب أن يبدأ الفحص بتحديد وضعية الرأس والعينين في وضعية التحديق البدئي ويتم فحص كل من الملاحقة الناعمة وحركات العين الإرادية في الاتجاهات الأفقية والعمودية لتحديد فيما إذا كان التحديق متوافق أو غير متوافق تشير حركات العين غير المتوافقة إلى أذية في جذع الدماغ (في مستوى نواة العصب المحرك العيني أو اتصالاته) أو الأعصاب المحيطية (القحفي VI,IV,III) أو عضلات العين (الاعتلال العضلي العيني) أو الوصل العصبي العضلي (الوهن العضلي الوخيم أو التسمم الوشيقي) وإن الخلل الكبير في مدى حركات العين قد يعطي معلومات تشخيصية كافية وربما في العديد من الحالات بالرغم من أن المريض يشكو من شفع لا يوجد شذوذ واضح في فحص حركات العين وإن فحص المنعكس القرني قد يساعد في التعرف على الاضطراب في هذه الحالات ويطلب من المريض أن ينظر إلى ضوء يسطع على العين مباشرة فإذا كانت الحدقتان متوافقتان سيكون المنعكس الضوئي منزاحا 1 ملم عن مركز القرنية باتجاه الأنف وإذا كانت إحدى العينين منحرفة أنسيا سينحرف المنعكس للخارج وبالعكس.

يعصب العصب المبعد VI المستقيمة الوحشية بينما العصب البكري IV المائلة العلوية والتي تحرف العين للأنسي وتخفضها للأسفل في وضعية التقريب (كما وأن المريض يحاول النظر للأسفل). وتعصب باقي العضلات بالمحرك العيني III. إن شذوذات الأعصاب القحفية في جذع الدماغ تترافق غالبا مع علامات أخرى مثل الضعف أو الرنح أو الرتة. وللعصب المبعد مسار صاعد طويل عبر الحفرة الخلفية حيث يكون معرضا للانضغاط في مواضع متعددة كنتيجة لزيادة




**الشكل 119–2.** مخطط مقارنة تفاوت الحدقتين.

**الجدول 119–1.** الأسباب الرئيسة للشلل العيني الحاد

| الحالة | المعالم التشخيصية |
|---|---|
| **ثنائية الجانب** | |
| التسمم الوشيقي | طعام ملوث، الطبخ بدرجات حرارة عالية إصابة الحدقات |
| الوهن العضلي الوخيم | درجات متموجة من الشلل تستجيب للإيدروفونيوم كلوريد وريدياً (Tensilon) |
| اعتلال الدماغ لفيرنكيه | عوز غذائي تستجيب للتيامين وريدياً |
| اعتلال أعصاب قحفية متعدد حاد | انتان تنفسي سابق، ارتفاع مستوى البروتين CSF |
| سكتة جذع الدماغ | علامات جذع دماغ أخرى |
| **أحادية الجانب** | |
| أم دم الشريان الوصلي الخلفي | العصب القحفي الثالث إصابة الحدقة |
| سكري ، مجهول السبب | العصب الثالث أو السادس عدم إصابة الحدقة |
| الوهن العضلي الوخيم | كما في السابق |
| سكتة جذع الدماغ | كما في السابق |

الضغط داخل القحف لذلك فشلل العصب السادس قد يكون علامة موضعية كاذبة والجدول (119-1) يدرج الأسباب الرئيسة للشلل العيني الحاد.

تنظم حركات العين المتوافقة بالمسارات فوق النووية من نصف الكرة المخية إلى الحزمة الطولانية الأنسية في جذع الدماغ وإن آفات نصف الكرة المخية الناجمة عن النزف أو الاحتشاء أو الأورام تؤدي إلى اضطراب التحديق المتوافق للجانب المعاكس لذلك تنظر العينان بعكس جهة الشلل أما آفات جذع الدماغ فتسبب شللاً متوافقاً للجانب الموافق (تنظر العينان إلى جهة الشلل الشقي) بينما آفات الحزمة الطولانية الأنسية والتي تصل بين نوى العصب المبعد والعصب المحرك العيني تؤدي إلى شلل داخل النوى وفي هذه الحالة ينتج عن التحديق الأفقي فشل في تقريب إحدى العينين ورأرأة في العين التي في وضعية التبعيد تتوضع الآفة في جهة فشل التقريب وتشاهد الآفات ثنائية الجانب عادة في التصلب العديد.

### تنظير قعر العين:

يجب فحص الشبكية بشكل دقيق عند كل مريض بواسطة منظار قعر العين المباشر والذي يؤمن منظراً مكبراً لقعر العين بدون الحاجة لتوسيع الحدقة.

## فقد البصر أحادي الجانب

قد ينجم عن آفات القرنية أو العدسة أو الجسم الزجاجي أو الشبكية أو العصب البصري وفحص العين الدقيق يكشف عادة الآفات العيينة أو آفات الشبكية لكن الأذيات الحادة في العصب البصري (التهاب العصب البصري الحاد) قد لا تترافق مع شذوذات في حليمة العصب البصري وإن التهاب العصب البصري يتميز بالتهاب في العصب البصري مترافق مع اضطراب غير متماثل في الرؤية وتشير عبارة التهاب الحليمة إلى تغيرات في العصب البصري واضحة بتنظير قعر العين أما التهاب العصب خلف المقلة فهو التهاب في العصب دون تغيرات مرئية بفحص قعر العين.

يشكو مريض التهاب العصب البصري من صعوبة الرؤية في العين المصابة وقد يكون فقد البصر مختالاً ويميز فقط عندما تغلق العين

غير المصابة بشكل عارض وإن تطور فقد البصر متغير بشكل كبير ويتطور على مدى فترة زمنية تتراوح بين أقل من يوم إلى عدة أسابيع على الرغم من أن معظم المرضى سيصلون إلى العيب البصري الأعظمي خلال 3-7 أيام. وقد يصف المرضى شكواهم كتشوش أو عتامة وقد تبدو الألوان أقل لمعاناً من المعتاد أو "رمادية" وفي الوقت الذي يفحص فيه المريض لأول مرة تتراوح القدرة البصرية من 20/20 إلى العمى الكامل. ويظهر فحص الساحة البصرية عيوب ضمن 25 درجة مركزية مع عتمات مركزية فقد يبدو القرص البصري أكبر من الطبيعي مع حواف متغيمة ونزوف والتي عندما توجد تكون قليلة وتتواجد فقط في القرص أو المنطقة المحيطة به مباشرة ويعتبر وجانب مركزية والتي هي الأنماط الأكثر شيوعاً ومن الشائع وجود اضطراب حدقي وارد. نصف المرضى فقط لديهم اضطراب بفحص قعر العين التصلب العديد السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب العصب البصري.

ويحدث اعتلال العصب البصري الإقفاري بشكلين. النمط العصيدي ويحدث بين عمر 50-70 سنة ولا يوجد دليل على مرض جهازي. ونمط التهاب الشرايين ويكون عادة تظاهرة لالتهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة حيث يكون هناك تظاهرات جهازية للمرض مثل الصداع ومضض بالفروة وآلام عضلية معممة ويظهر الفحص المخبري فقر دم مع ارتفاع سرعة التثفل في كل الحالات. وتجب معالجة مرضى التهاب الشرايين بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية لمنع حدوث فقدان البصر الدائم.

وقد ينضغط العصب البصري بورم يتوضع في العصب ذاته أو في منطقة التصالب البصري والحديثات المرضية التي تتظاهر فجأة بوذمة في القرص البصري ينجم عنها عادة ضمور العصب بشكل ثانوي ومنها وذمة الحليمة والتهاب العصب البصري واعتلال العصب البصري الإقفاري ويعتبر الزرق مسؤولاً عن أكثر حالات ضمور العصب البصري عند الشباب وفي المرضى الشباب الذين لديهم ضمور عصب بصري وراثي يجب أن يبقى في الذهن اعتلال العصب البصري الوراثي Leber والذي يكون عادة ثنائي الجانب.

وإن العمى العابر الحاد أحادي الجانب ينجم عادة عن صمة في الشريان الشبكي المركزي ناجمة عن صفيحة عصيدية في الشريان السباتي (الكمتة amaurosis fugax) وتعتبر أي شكوى من فقدان البصر العابر حالة إسعافية ويجب إجراء اللازم لمنع تحولها إلى فقد بصر دائم وذلك بوضع التشخيص السريع والمباشرة بالعلاج المناسب ومن أمثلة الآليات المنقذة في بعض الحالات العلاج بالستيروئيدات القشرية في حال التهاب الشرايين القحفية وإنقاص الضغط داخل العين في حال هجمة الزرق الحادة وجراحة السباتي ومضادات التخثر أو العلاج بمضادات الصفيحات في الأمراض الوعائية الدماغية الشديدة.

## فقد البصر ثنائي الجانب

إن فقد البصر ثنائي الجانب التدريجي والناجم عن آفات العصب البصري نادر ولكنه قد يكون ناجماً عن اعتلال العصب البصري الوراثي Leber أو حالة العوز الغذائي الانسمامي. وإن فقدان البصر العابر ثنائي الجانب (اختفاء البصر) قد يكون عرضاً لارتفاع التوتر داخل القحف الناجم عن أورام الدماغ أو الورم الدماغي الكاذب وعادة تكون وذمة الحليمة شديدة وتؤدي آفات التصالب البصري أو السبيل البصري ما بعد التصالب إلى نموذج خاص من فقد الرؤية الجزئي كما هو موضح في الشكل (119-1). وتؤدي الأذية ثنائية الجانب في التشعع البصري أو القشر البصري إلى العمى القشري ويكون منعكس الحدقة للضوء طبيعي وكذلك فحص قعر العين والمريض أحياناً لا يدرك أنه أعمى (متلازمة أنتون Anton) ويشخص المرضى عادة بشكل خاطئ على أن لديهم اضطراب تحويلي. وأكثر ما يحدث العمى القشري العابر في قصور الشريان القاعدي ولكنه يشاهد أيضاً في اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر وإن العلامات البصرية الإيجابية (مثل العتمات الومضانية أو الشرر العيني) مميزة لنسمة الشقيقة وربما تعكس قلة الدم في الفصوص القفوية ناجمة عن التقبض الوعائي وقد تعطي كل من التشوهات الشريانية الوريدية والأورام والنوبات الصرعية نفس الأعراض ويجب أن تفرق عن الشقيقة مع النسمة بالقصة الدقيقة والفحص بالإضافة إلى التصوير الشعاعي في بعض الحالات الخاصة.

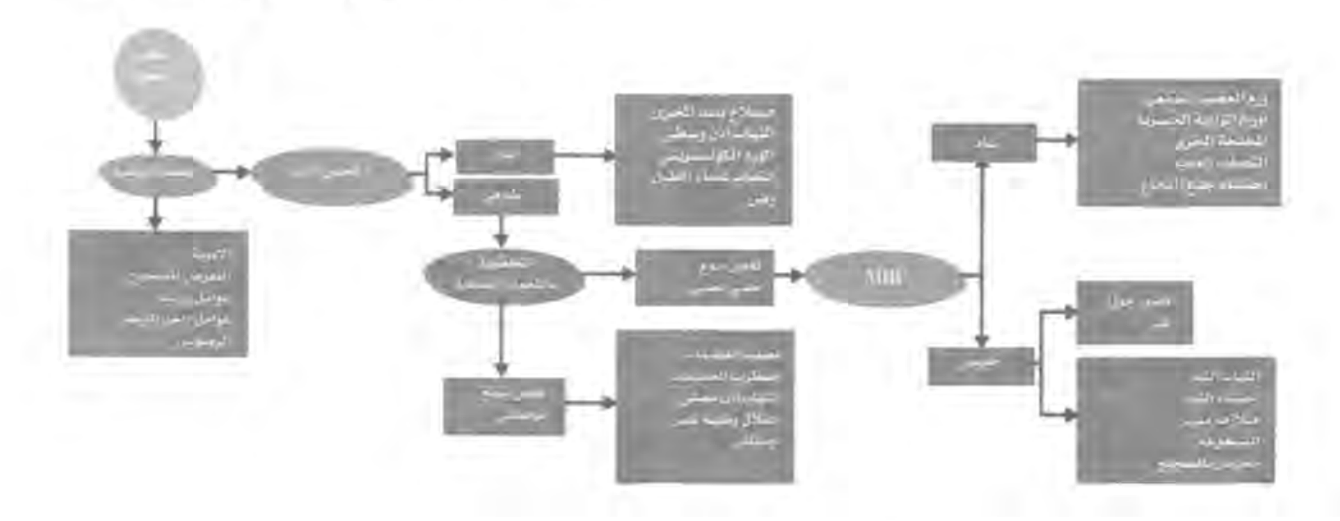
إن الأهلاس البصرية هي إحساس بصري كاذب غير معتمد على منبه ضوئي خارجي وقد تكون بسيطة أو معقدة، موضعة أو معممة، وتحدث لدى مرضى ذوي حس طبيعي أو متغيم. أما الأوهام البصرية فهي خلل في تفسير المنبهات الخارجية حيث تكون بعض المعالم مشوهة. أبسط ظاهرة بصرية تتكون من ومضات ضوئية (شرر ضوئي) أو أضواء زرقاء أو خطوط ومضانية زكزاكية والتي تستمر لأجزاء من الثانية وتعاود بشكل متكرر أو أنها تبدو بحركة ثابتة. وقد ينشأ هذا عن اضطراب في المسار البصري في أي نقطة من العين إلى القشر وإن كلاً من الزرق وانفصال الشبكية الوشيك وإقفار الشبكية وتنكس اللطخة قد يسبب أهلاساً بصرية بسيطة معتمدة على خلل وظيفة العين وتترافق آفات الفص القفوي عادة مع أهلاس بسيطة والشقيقة التقليدية هي أشيع أسباب هذا النمط. الأهلاسات البصرية المعقدة مثل رؤية الأشياء كأشخاص أو حيوانات أو مناظر طبيعية أو حوادث مختلفة غير موصوفة تحدث بشكل أكثر تواتراً مع آفات الفص الصدغي أو مناطق الترابط القفوي الجداري.

# السمع واضطراباته

## أعراض سوء الوظيفة السمعية

إن الأعراض الرئيسة لآفات الجهاز السمعي هي فقدان السمع والطنين. ويمكن تصنيف فقدان السمع إلى توصيلي وحسي عصبي ومركزي ويعتمد ذلك على التوضع التشريحي للسبب المرضي (الشكل 119 3) والطنين قد يكون شخصي أو موضوعي وينجم فقدان السمع التوصيلي عن آفات الأذن الخارجية أو الوسطى. وهؤلاء المرضى يستطيعون سماع الكلام في الضجيج أفضل من سماعه في الأجواء الهادئة لأنهم يستطيعون فهم الأصوات العالية كأي شخص آخر. ويشعر المريض غالباً أن أذنه الممتلئة كما لو أنها مغلقة وينحرف اختبار ويبر إلى الأذن المصابة إذا كان الصمم وحيد الجانب.

وينجم فقدان السمع الحسي العصبي عن آفات الحلزون أو القسم السمعي من العصب القوقعي الدهليزي (العصب VIII) ويعاني المرضى عادة من صعوبة سماع الكلام في الضجيج وقد ينزعج المريض



**الشكل 119–3.** تقييم الصمم (وحيد الجانب وثنائي الجانب). C-P: الزاوية الجسرية المخيخية.

من الصوت المرتفع ويسمع التواترات المنخفضة أفضل من العالية. وإن تشوه الأصوات شائع في فقدان السمع الحسي العصبي. أما اضطرابات السمع المركزية فهي نادرة وتنجم عن آفات ثنائية الجانب في المسار السمعي المركزي والذي يتضمن الحلزون ومعقدات النويات الزيتونية الظهرية والأكيمة السفلية والأجسام الركبية الأنسية والقشر السمعي في الفصوص الصدغية وإن أذية القشر السمعي ثنائية الجانب قد ينجم عنها صمم كلامي نقي حيث لا يستطيع المريض تمييز اللغة ولكنه قد يكون قادراً على سماع الأصوات غير اللفظية.

والطنين هو أصوات أو رنين في الأذن والذي يكون عادة مسموعاً من قبل المريض فقط (شخصي) وفي حالات نادرة قد يسمعه الفاحص أيضاً لذا يسمى طنيناً موضوعياً ويمكن سماعه عندما يضع الفاحص سماعته على القناة السمعية الخارجية للمريض إن الطنين النابض والمتزامن مع نبض القلب يشير إلى شذوذات وعائية في الرأس والعنق (الشكل 119-4) وإن كلاً من أمهات الدم والتشوهات الشريانية الوريدية والأورام الوعائية قد تؤدي إلى هذه النمط من الطنين.

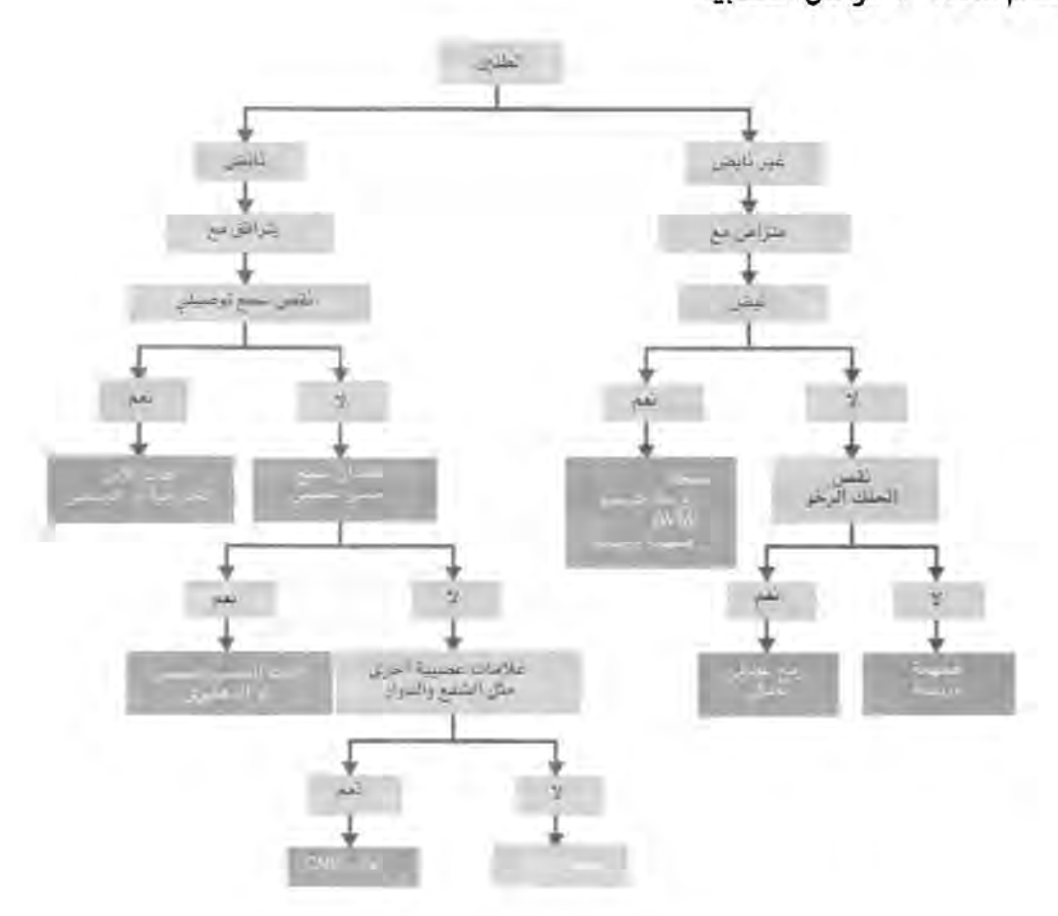
الطنين الشخصي الذي يسمع من قبل المريض فقط قد ينجم عن آفات مجرى السمع الظاهر وغشاء الطبل والعظيمات السمعية والحلزون والعصب السمعي وجذع الدماغ والقشر وإن صفات الطنين لا تساعد عادة على تحديد مكان الآفة لذلك علينا أن نعتمد على الأعراض والعلامات المرافقة فالطنين الناجم عن آفات الأذن الخارجية أو الوسطى يترافق عادة مع نقص سمع توصيلي وقد يشكو المريض من أن صوته أجوف والأصوات الأخرى مكتومة بسبب فقدان التأثير المقنع للضجيج المحيطي وقد ينزعج المريض من الأصوات العضلية الطبيعية مثل المضغ وإغلاق العينين الشديد وإطباق الفكين والطنين المميز والمترافق مع متلازمة منيير هو ذو لحن منخفض ومستمر على الرغم من تموج الشدة وعادة يصبح الطنين مرتفعاً جداً ويسبقه مباشرة هجمة الدوار الحادة ومن ثم قد يختفي بعد الهجمة والطنين الناجم عن آفات الجملة العصبية المركزية لا يترافق عادة مع فقدان السمع ولكنه يترافق تقريباً في كل الحالات مع أعراض وعلامات عصبية أخرى ويؤدي التسمم بمادة الساليسيلات عادة إلى طنين.

## فحص الجهاز السمعي

إن الفحص السريع لنقص السمع في مجال الكلام يكون بمراقبة استجابة المريض لأوامر منطوقة بشدات كلامية مختلفة (الهمس . الكلام العادي . الصراخ) ويجب أن يكون الفاحص منتبهاً لمنع المريض من قراءة حركة الشفاه وإن المنبه مرتفع التواتر مثل تكات الساعة يجب أن يستخدم لأن الاضطرابات الحسية العصبية عادة تصيب التواترات العالية فقط وتقدم فحوص الرنانات تقييماً تقريبياً عن مستوى السمع للنغمات الصافية لتواترات معروفة ويقارب اختبار رينيه بين السمع بالطريق الهوائي والسمع بالطريق العظمي حيث توضع الرنانة 521 هرتز أولا على الناتئ الخشائي حتى يختفي الصوت ثم توضع على بعد 1 إنش من الأذن فالأشخاص السليمين يسمعون الرنانة أطول بمرتين عبر الطريق الهوائي. أما إذا كان النقل بالطريق العظمي أطول من الهوائي فهذا يشير إلى فقدان سمع توصيلي ويقارن اختبار وبير النقل العظمي بين الأذنين حيث توضع الرنانة على مركز الجبهة ويسأل المريض أين يسمع الصوت فالسليم يسمعه في مركز الرأس بينما مرضى نقص السمع التوصيلي أحادي الجانب يسمعونه في الأذن المصابة ومرضى نقص السمع الحسي العصبي يسمعونه في الجهة المقابلة لنقص السمع. ويكشف تنظير الأذن أحيانا وجود سدادة صملاخية كسبب لنقص السمع التوصيلي.

## أسباب نقص السمع

إن نقص السمع ثنائي الجانب والمترافق مع التقدم بالعمر يسمى (وقر الشيخوخة Presbycusis وهو ليس مرضاً بحد ذاته لكنه يتظاهر




**الشكل 119–4.** لوغارتيمة مقاربة مريض يعاني من الطنين. AVM: تشوهات شريانية وريدية. CNS جملة عصبية مركزية.

بتأثيرات متعددة تابعة للعمر على الجهاز السمعي وقد يتضمن سوء وظيفة توصيلية أو مركزية على الرغم من أن التأثير الأكثر ثباتاً للعمر يكون على الخلايا الحسية وعصبونات الحلزون كنتيجة لذلك وتفقد التواترات العالية أولاً.

إن تصلب العظيمات السمعية هو مرض التيه العظمي ويتظاهر بعدم تحرك الركابة لذلك يؤدي إلى نقص سمع توصيلي و 80٪ من المرضى الذين لديهم تصلب ركابة سريري لديهم نقص سمع بين عمر 11 و 30 سنة وهناك قصة عائلية لتصلب العظيمات في حوالي 50٪ من الحالات.

إن نقص السمع أحادي الجانب والذي يتطور ببطء غالباً ما يكون ناجماً عن آفات الزاوية الجسرية المخيخية مثل ورم العصب السمعي إن أورام العصب السمعي (الشوانوم الدهليزي) غالباً ما يبدأ في العصب الدهليزي في مجرى السمع الباطن وتنجم الأعراض عن انضغاط العصب في المناطق الضيقة من القناة وإن الأعراض الأكثر شيوعاً المترافقة مع ورم العصب السمعي هي نقص السمع المترقي ببطء والطنين الناجم عن انضغاط العصب الحلزوني. ويحدث الدوار في أقل من 20٪ من الحالات ولكن حوالي 50٪ من المرضى يشتكون من خلل التوازن أو عدم التوازن. وبعد العصب السمعي فإن أكثر الأعصاب إصابة بالانضغاط هو العصب السابع والخامس مما يؤدي إلى ضعف وجهي وخدر بالترتيب والعلاج في معظم الحالات جراحي.

متلازمة منيير (استسقاء اللمف الباطن) تتميز بنقص سمع متموج وطنين ودوار نوبي وحس امتلاء أو ضغط في الأذن. ونموذجياً يحدث لدى المريض إحساس بالامتلاء والضغط مع نقص السمع والطنين في أذن واحدة ثم يتبعه مباشرة الدوار ويصل إلى شدته العظمى خلال دقائق ثم يخف تدريجياً خلال الساعات العديدة التالية ويشعر المريض بعدم الثبات والدوخة لعدة أيام بعد نوبة الدوار الحادة. وفي المراحل الباكرة يكون نقص السمع عكوساً بشكل كامل ولكنه في المراحل المتأخرة يبقى هناك نقص سمع ومرضى داء منيير مجهول السبب غالباً لديهم قصة عائلية إيجابية (تصل في بعض التقارير إلى 50٪) وهذا يقترح التأهب الوراثي للمرضى وإن المفتاح في تشخيص داء منيير هو بكشف نقص السمع المتموج عند مريض لديه قصة سريرية وصفية أساس المعالجة الدوائية لاستسقاء اللمف الباطن هو حمية خالية من الصوديوم ومدرات فموية.

ينجم الصمم أحادي الجانب الحاد عن أذية الحلزون وقد ينجم عن التهاب التيه الجرثومي أو الفيروسي أو الانسداد الوعائي في فروع الشرياني المخيخي الأمامي السفلي وإن النواسير حول اللمفية

قد تسبب صمماً أحادي الجانب مفاجئ ويترافق عادة مع طنين ودوار.
ويسبب عدد من الأدوية نقص سمع ثنائي الجانب غير عكوس مثل الأمينوغليكوزيدات وسيسبلاتين وفورسيمايد أما الساليسيلات فقد تسبب نقص سمع عكوس مع طنين.

## علاج نقص السمع

إن العلاج الأفضل هو الوقاية خاصة بالاستخدام المناسب للسدادات الأذنية من قبل المرضى الذين يعملون في جو من الضجيج وتفيد الوسائل المساعدة للسمع مرضى نقص السمع التوصيلي وإن تطورات زراعة الحلزون قد تساعد مرضى نقص السمع الحسي العصبي.

الفصل 120

# الدوخـــة (الـــدوار)

إن مصطلح الدوخة غير نوعي فهو يتضمن الدوار (حس دوران واضح) وما قبل الغشي (خفة الرأس ـ حس تعب ـ تغيم الرؤية) عدم الثبات واختلال التوازن (اضطراب التوازن أو المشي) وتنجم عن اضطراب دهليزي محيطي أو مركزي (الدوار) أو اضطرابات جهازية أو قلبية وعائية تؤدي إلى اضطراب جريان الدم الدماغي (ماقبل الغشي) أو اضطرابات عصبية تؤدي إلى اضطراب انتقال الحس إلى الدماغ (خلل التوازن) أو فرط التهوية (الجدول 120 ـ 1).

## المقاربة التشخيصية

تشخص حالة ما قبل الغشي بالقصة والفحص السريري وقد يكون سببها لا نظميات قلبية أو انسداد مخرج البطين أو انخفاض الضغط الأنتصابي. أعراضها عبارة عن دوار أو اختلال توازن بدون دوار حقيقي وضعف معمم وتغيم الرؤية. ويشك بالأسباب القلبية عندما تحدث الدوخة في وضعية الاضطجاع أو أثناء الجهد. ويمكن كشف هبوط الضغط الانتصابي بقياس الضغط الشرياني بتغيير الوضعية ويمكن استبعاد تشخيص فرط التهوية بسؤال المريض أن يقارن أعراض الدوخة بالأعراض المحرضة بفرط التهوية (لمدة 3 دقائق).

### الدوار

هو إحساس تخيلي لحركة دورانية غير موجودة فعندما تكون العيون مفتوحة يرى المريض المحيط يدور (بجهة معاكسة للمركبة البطيئة للرأرأة وعندما تكون العيون مغلقة يشعر المريض أنه يدور في الفضاء وكل من الدوار والرأرأة له مميزات تشير إلى سبب مركزي أو محيطي الجدول (120-2، 120-3) وإن الاضطرابات المحيطية الدهليزية قد تكون مرهقة للمريض (دوار شديد مع إقياء) ولكنها نادراً ما تكون مهددة للحياة. قد تتطور إلى اختلال وظيفة CNS (تصلب متعدد) أو حتى الموت (سكتة الشريان القاعدي).

### الرأرأة

تتواجد بدرجات مختلفة مع الدوار المحيطي المنشأ وتتجه المركبة السريعة بعيداً عن الأذن المصابة لذلك إذا اشتكى المريض أثناء الفحص من دوار ولم يكن لديه رأرأة فالسبب مركزي وإذا وجدت رأرأة ولكنها غير متوافقة بين العينين أو إذا كانت الرأرأة عمودية فقط فيجب البحث عن سبب مركزي.

### الدوار المحيطي

إن الاضطرابات الدهليزية المحيطية الحادة تؤدي إلى دوار حاد وغثيان وإقياء ويبدو المريض متعباً ويستلقي بشكل مميز على جانب واحد وأذنه المصابة للأعلى ويرفض تحريك رأسه. وتتواجد دائماً رأرأة أفقية تتجه مركبتها السريعة بعيداً عن الأذن المصابة.

يشير التهاب العصبونات الدهليزية إلى هجمات متكررة من الدوار المحيطي بدون اضطراب الوظيفة السمعية. أما التهاب التيه فهو ظاهرة من الدوار الحاد الشديد مع أعراض ذاتية في حال التهاب الأذن أو انتان الدم الفيروسي بينما يشير الاعتلال الدهليزي المحيطي إلى هجمات متكررة من الدوار في أي مجموعة عمرية مع أعراض عصبية أخرى ومع فحص عصبي طبيعي وهذه المصطلحات المختلفة تعتمد على معرفة غير دقيقة حول موقع الأذية والآلية المرضية الوراثية.

دوار الوضعية شائع جداً ويوصف عادة على أنه دوار شديد يحرض بمناورة تحريك المريض من وضعية الوقوف إلى وضعية الاستلقاء أو التقلب في الفراش. أن عرض الدوار وعلامة الرأرأة يمكن تحريضها بمناورة Dix-Hallpike أو Ny len Barany (الشكل 120 ـ 1) وتنجمهذه المتلازمة عن الحركة الحرة للجسيمات ضمن الأقنية نصف الدائرية للجهاز الدهليزي. ويمكن معالجتها بمناورة إعادة الوضعية (الشكل 120 ـ 2). وتحدث رأرأة الوضعة عند وضع الرأس في الوضعية المحرضة. ويجب تمييز هذه الحالة عن الدوار المحرض بحركة الرأس (حركات الرأس تجعل جميع أعراض الدوار أسوأ).

أشيع شكل لرأرأة الوضعة يسمى رأرأة الوضعة الانتيابية السليمة وعادة تتميز بفترة كمون من 3 ـ 10 ثانية قبل بدئها ونادراً ما تستمر أكثر من 10 ثانية . الرأرأة دائماً دورانية وتظهر فقط في وضعية تعليق الرأس (الشكل 120 ـ 1) ومن المعالم الهامة قابلية التعب حيث يختفي الدوار والرأرأة بتكرار الوضعة وفي معظم المرضى يحدث دوار الوضعة الانتيابي السليم كعرض معزول بدون سبب واضح وقد يتلو أذية الرأس أو التهاب التيه الفيروسي أو انسداد أوعية الأذن الباطنة يوضع التشخيص سريرياً مع قصة وصفية لبداية مفاجئة لدوار الوضعة والغثيان واختلال التوازن.

الجدول 120 ـ 1. الأسباب الشائعة للدوام

| الأسباب | النسبة المئوية |
|---|---|
| اضطرابات دهليزية محيطية* | 38 |
| فرط التهوية | 23 |
| اضطرابات حسية متعددة** | 13 |
| اضطرابات نفسية | 9 |
| غير محدد | 9 |
| سكتة جذع الدماغ | 5 |
| اضطرابات عصبية أخرى*** | 4 |
| اضطرابات قلبية وعائية | 4 |
| التصلب العديد | 2 |
| اضطرابات بصرية | 2 |
| أسباب أخرى | 2 |

* الأشيع هو دوار الوضعة السليم.
** عمه المشية ، داء باركنسون، استئصال الفص الصدغي.
*** اعتلال عصب محيطي ، داء الفقار المقسط الرقبي ، شذوذات دهليزية ، اضطرابات رؤية.

A

B

**الشكل 120-1.** مناورة Dix-Hallpike لتحري رأرأة الوضعة. حيث يجلس المريض على طاولة فحص مع توجيه الرأس والعينين إلى الأمام (A) ثم ينزل راسه للأسفل بسرعة إلى وضعية الاستلقاء ورأسه على حافة الطاولة 45 درجة تحت الأفق ويطلب من المريض أن يبقي عينية مفتوحتين ويتم آنذاك البحث عن الرأرأة والدوار وذلك بسؤال المريض ويعاد الاختبار بتوجيه رأس المريض إلى الأيمن (B) ثم إلى الأيسر. عندما يكون الاختبار إيجابياً تخفض الأذن المصابة فيتجة الطور السريع من الرأرأة باتجاه الأذن المصابة.

الجدول 120 ـ 2. الأعراض التي تشير إلى نوع الدوار محيطي أم مركزي.

| الأعراض والعلامات | دوار محيطي | دوار مركزي |
|---|---|---|
| شدتها | +4 | +1 -4 |
| بدايتها | مفاجئة | غير انتيابية |
| الغثيان والإقياء | شائع | غير شائع |
| الرأرأة | دائماً موجودة | موجودة أو غائبة |
| الطنين ونقص السمع | غالباً موجود | نادر جداً |
| التثبيت البصري | مثبط | لا يتأثر |

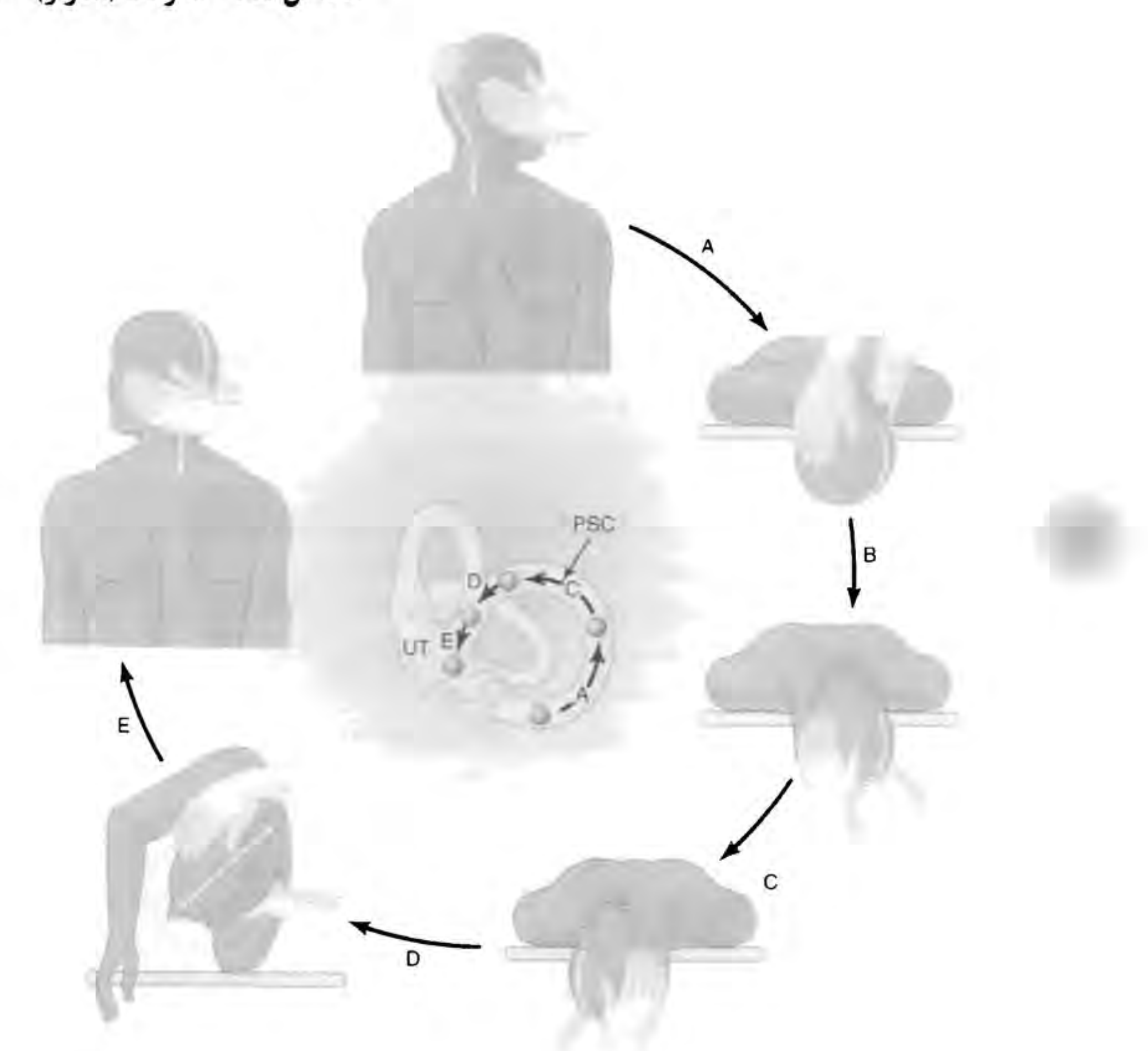
ومن الأسباب الأخرى للدوار المحيطي داء منييروهو اضطراب غير شائع من نوبات من الدوار على أرضية نقص سمع آحادي الجانب مع طنين. وإن ورم العصب السمعي هو سبب نادر جداً للدوار حيث يتظاهر غالباً بنقص سمع وطنين وعدم ثباتية.

## الدوار المركزي

**المرض الوعائي الدماغي:** قد يكون الدوار عرضاً رئيسياً في إقفار الشريان الفقري القاعدي لكن هجمات الدوار التي تستمر أكثر من 6 أسابيع بدون أي أعراض أو علامات لسوء وظيفة الجملة العصبية من النادر أن تنجم عن إقفار دماغي. وإن نقص التروية الدماغية الذي يؤدي إلى دوار يكون في تفرعات الشريان الفقري القاعدي لذلك فإن دراسة السباتي بالدوبلر غير مستطبة في حال تواجد هذه الأعراض فقط. CT الدماغ نادراً ما يفيد لأن جذع الدماغ لا يظهر بشكل واضح بهذه التقنية. وقد يظهر MRI مناطق متأذية بنقص التروية.

الجدول 120 ـ 3. مميزات الرأرأة المحيطية والمركزية

| المميزات | المحيطية | المركزية |
|---|---|---|
| الاتجاه | عادة أفقي وقد تكون له مركبة دورانية | في أي اتجاه (العمودي فقط دائماً مركزي) |
| التناظر بين العينين | دائماً متناظرة | عدم التوافق بين العينين ممكن الحدوث |
| جهة الإصابة | المركبة السريعة بعكس جهة التيه المصاب | لا يوجد علاقة بين اتجاه الرأرأة ومكان الآفة |
| مدة الاضطراب | دقائق لأسابيع | أيام لسنوات |
| التثبيت البصري | ينقص | لا يتأثر |




**الشكل 120-2.** علاج الوضعة لدوار الوضعة السليمة المصمم لتحريك الجسيمات الموجودة في اللمف الباطن بعيداً عن القناة نصف الدائرية الخلفية (PSC) للأذن اليمنى إلى الكييس UT. يجلس المريض ويدار الرأس لليمين 45 درجة (A) ثم يخفض الرأس بسرعة إلى ما تحت الأفق (B) ثم تغيير الفاحص وضعية اليد (C) يدار رأس المريض بسرعة 90 درجة إلى الجانب المعاكس بحيث ينحرف الرأس 45 درجة إلى اليسار حيث يبقى 30 ثانية (D) ثم يدار المريض إلى جنبه الأيسر بدون إدارة الرأس بالنسبة للجسم ويبقى في هذه الوضعية 30 ثانية (E) قبل أن يجلس. تعاد المعالجة حتى تختفي الرأرأة. وهذه العملية تجرى لعلاج الأذن اليسرى. ويجب أن يتجنب المريض وضعية الاستلقاء لمدة يومين.

في جذع الدماغ أو المخيخ أو نقص الجريان عبر الجهاز الفقاري القاعدي.

وتعد البداية المفاجئة للدوار مع الإقياء واختلال التوازن والرنح الجذعي تظاهرة شائعة للنزف المخيخي أو الاحتشاء المخيخي أما الرأرأة فغير شائعة. ويمكن CT من وضع التشخيص. وقد يضغط تورم المخيخ جذع الدماغ ويؤدي إلى الوفاة لذلك فأن إزالة الضغط جراحياً يعد عملية منقذة للحياة.

ويعتبر الدوار عرضاً شائعاً في احتشاء القسم الجانبي من جذع للدماغ الذي يتروى بالشريان المخيخي الخلفي السفلي (متلازمة Wollenberg) والعلامات المميزة تتضمن الدوار والألم الوجهي الموافق وشفع الرؤية وعسرة البلع وعسر التصويت ويمكن إثبات التشخيص بالفحص العصبي والذي يكشف متلازمة هورنر وحيدة الجانب وخدر في جانب الوجه الموافق وفقدان حسي في الجانب المقابل ورأرأة.

**حالات اخرى:** أن كلاً من الأمراض المزيلة للنخاعين والآفات الورمية والشقيقة القاعدية هي أسباب إضافية للدوار المركزي. وقد يسبب الصرع هجمات قصيرة نوبية من اختلال التوازن أو حس الدوران مع الغياب.

## العلاج

يعتمد علاج الدوار على السبب فداء منيير يعالج بالمدرات والشفاء العفوي شائع. ويستطب القطع الجراحي في الحالات الشديدة فقط.

**الجدول 120 – 4. علاج الدوار**

**المثبطات الدهليزية المحيطية***

Meclizimc (12.5 -25ملغ كل 6 ساعات)

ديمنهيدرينات (50ملغ كل 6 ساعات)

بروميتازين (25ملغ كل 6 ساعات)

**المثبطات الدهليزية المركزية***

جرعات خفيفة من الديازيبام (2مغ كل 4 . 6 ساعات) او أوكسازيبام (10-15ملغ كل 6 ساعات)

تضاف مضادات الإقياء حسب الحاجة.

* قد تكون أكثر فعالية عند مشاركتها.

**ويستجيب الدوار عند مرضى الشقيقة على العلاج بمضادات الشقيقة (انظر الفصل 118) ويجب معالجة القصور الشرياني الفقري القاعدي بمضادات تجمع الصفحات: أسبرين - كلوبيدوغريل . أو أسبرين/ديبريدامول وفي حالة الدوار المحيطي فد تفيد الأدوية المثبطة للدهليز (الجدول 120-4) أو قد يستجيب المرضى لتقنيات إزالة التحسس (دورانات متكررة للرأس والجسد مع إمالة تكفي لتوليد دوار وتجرى مرتين أو ثلاث يومياً).**

XVIII الفصل 121

# اضطرابات الجهاز الحركي

يتوضع الجهاز الحركي الإرادي في المناطق الحركية في قشر الفص الجبهي والذي يرسل تنبيهاته عبر السبيل القشري الشوكي. وللنوى القاعدية والمخيخ دور إضافي في التكامل والوضعة والدعم والتوافق في الحركات (الشكل 121-1) والسيالات النازلة من النواة الحمراء والنويات الدهليزية والتشكلات الشبكية في جذع الدماغ تلتقي مع السبيل القشري الشوكي النازل بالفحصفي العصبونات البصلية الشوكية المحركة من أجل تفعيل تكاملية ووظيفة البرامج الحركية التلقائية. وفي كل مستوى فإن التلقيم الراجع يرد من العضلات والأعصاب والقطع النخاعية وجذع الدماغ والمخيخ والنوى القاعدية والقشر لتوجيه الرسائل الصادرة عن القشر الحركي. وتشير الأشكال (121-2 و121-3) إلى الاتصالات النووية القشرية القاعدية والعرى القشرية المخيخية التي توجه الحركة بشكل غير واع.

قد تصيب الأمراض بشكل انتقائي أي مستوى من الجهاز الحركي من الدماغ إلى العضلات ويبين (الجدول121-1) المواقع التشريحية للأمراض التي تصيب الجهاز الحركي.

## أعراض وعلامات أمراض الجهاز الحركي

يشكو المريض من صعوبة إنجاز أعمال معينة. فمرضى اضطرابات CNS ( الجدول121-1) يعانون بشكل أساسي من صعوبة في التنسيق وصعوبة في التوازن وفي أداء الحركات السريعة. وتكون القوة العضلية عادة طبيعية ويغيب الحثل العضلي وتزداد المقوية العضلية وتتميز بالتشنج والصلابة أما مرضى اضطرابات (PNC) الجملة العصبية المحيطية (الجدول120-1) فيعانون عادة من صعوبة في الأداء إذا كان الضعف دانياً وهذا يتضمن فعاليات التسلق أو نزول الدرج أو القيام من الكرسي أو رفع شيء ثقيل فوق الرأس. أما إذا كان الضعف قاصياً فيشكو المريض من ثقل المشي والتعثر أو من صعوبة في تزر ير الأزرار أو فتح الأبواب أو فتح الأقفال باليدين.

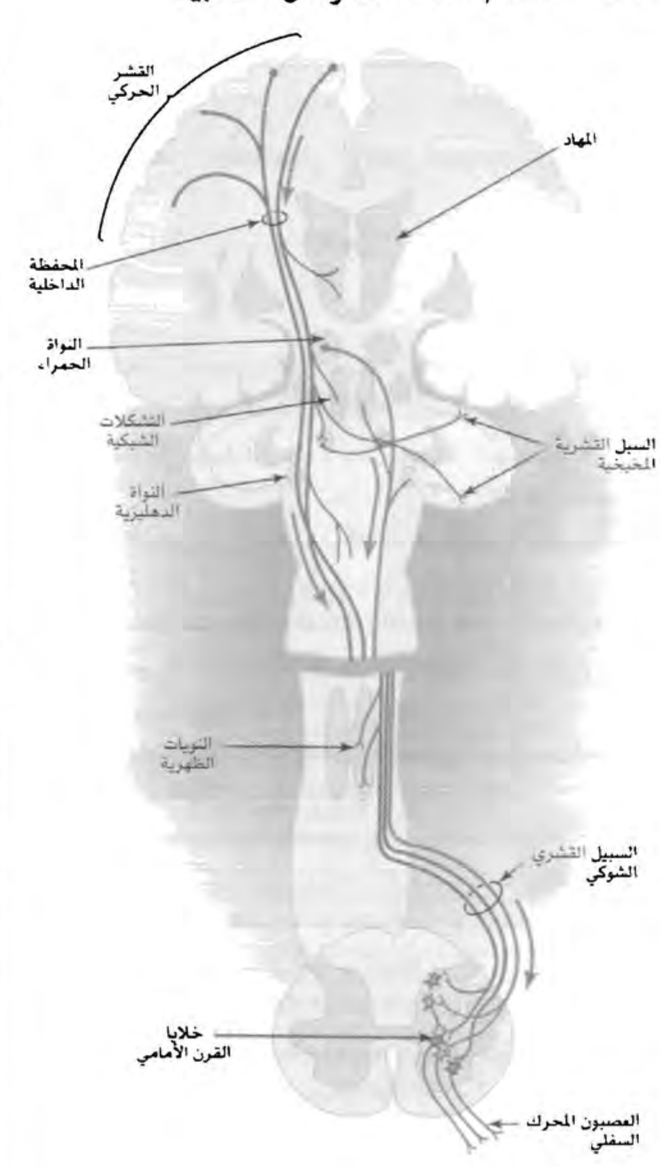
وقد يلاحظ المرضى الضعف إذا كان ذا بداية تدريجية وهذا يؤكد القانون (علامات الضعف العضلي تسبق أعراضه) وإن عبارات مثل الخدر والتموت والتعب والخمول قد تستخدم من قبل مريض يعاني من ضعف عضلي لا يعرف ماذا يحدث لديه. وبالمقابل فعندما تكون شكوى المريض ضعف عضلي فهي ناجمة غالباً عن مرض جهازي أكثر منه عصبي. وفي مثل هؤلاء المرضى تكون القوى العضلية طبيعية أو ناقصة بشكل خفيف لأن الشكوى قد تكون عادة فقدان القدرة على التحمل. والمريض الذي يشكو من التعب يجب سؤاله للتمييز بين التعب الحقيقي والأعراض الأقل نوعية كالإعياء والوهن. إذا كان المريض غير قادر على إنجاز أعمال نوعية عادية فهذا يشير إلى الضعف الحقيقي. والدليل الموضوعي على الضعف يتأكد إذا تجاوزت الأعراض الحد الطبيعي للتغييرات (مثل تضاعف الرؤية وانسدال الأجفان وصعوبة البلع والاستنشاق المتكرر للأطعمة والسوائل إلى المجرى الهوائي) على عكس الأعراض الشخصية الأخرى مثل عدم القدرة على رفع أو حمل أو دفع شيء ما.

قد تنتج اضطرابات CNS المحركة (الجدول121-1) عن أمراض الدماغ البؤرية أو أمراض النخاع الشوكي كالسكتة الدماغية أو الأورام أو الالتهابات أو الأمراض المزيلة للنخاعين. وكل من هذه الأمراض مشروح في مقطع خاص في مكان آخر من هذا الكتاب. وقد ينجم اضطرابات CNS المحركة أيضاً عن تنكس واسع منتشراً غير بؤري (جهازي) والذي سيدرس في هذا الفصل. تعطي أمراض الدماغ البؤرية عادة شذوذات في الدراسات الشعاعية وبالمقابل فإن التنكس الجهازي قلما يعطي شذوذات قابلة للكشف بالدراسات الشعاعية والفحوص العصبية الأخرى حتى مرحلة متأخرة من بدء شكوى المريض حيث يصبح لديه علامات على اختلال الوظيفة في الفحص السريري.

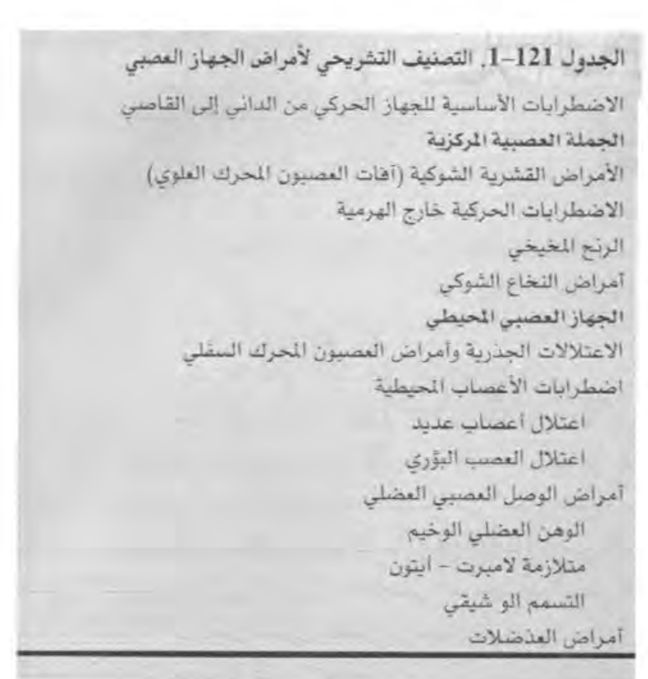
إن الأمراض القشرية الشوكية الناجمة عن التنكس الجهازي غير شائعة وتتميز بعلامات عصبون محرك علوي (تشنج وفرط منعكسات) والأكثر شيوعاً هو التصلب الجانبي الضموري والذي يختلف عن أمراض CNS المحركة الأخرى بإصابته الواضحة لكل من CNS و PNS وإن الشكل النصفي السفلي الوراثي نادر الحدوث. وتتظاهر الأمراض الوراثية عادة بعلامات عصبون محرك علوي.

## الاضطرابات الحركية والرنح

نقسم الأجهزة الحركية المركزية إلى ثلاث مجموعات الجملة الهرمية وخارج الهرمية والمخيخية. فالجملة الهرمية (سميت نسبة للمقطع الهرمي لمسارات الألياف في البصلة ) هي المسار الأكبر من القشر الحركي إلى النخاع الشوكي وتؤدي آفات الجهاز الهرمي إلى ضعف حركي (خزل) وتشنج وفرط منعكسات. بالرغم من أن آفات هذه الجملة تؤدي إلى اضطراب الوظيفة الحركية فهي لا تعتبر اضطراباً حركياً. فالاضطرابات الحركية تنجم عن اعتلال الجملة خارج الهرمية

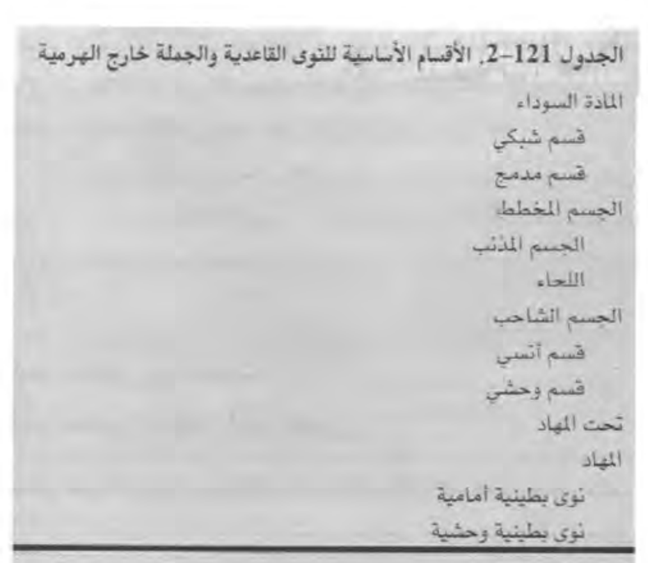



**الشكل 121–1**. الجهاز الحركي الإرادي عند الإنسان الطبيعي.



**الجدول 121–1**. التصنيف التشريحي لأمراض الجهاز العصبي

| |
|---|
| الاضطرابات الأساسية للجهاز الحركي من الداني إلى القاصي |
| **الجملة العصبية المركزية** |
| الأمراض القشرية الشوكية (آفات العصبون المحرك العلوي) |
| الاضطرابات الحركية خارج الهرمية |
| الرنح المخيخي |
| أمراض النخاع الشوكي |
| **الجهاز العصبي المحيطي** |
| الاعتلالات الجذرية وأمراض العصبون المحرك السفلي |
| اضطرابات الأعصاب المحيطية |
| اعتلال أعصاب عديد |
| اعتلال العصب البؤري |
| أمراض الوصل العصبي العضلي |
| الوهن العضلي الوخيم |
| متلازمة لامبرت - أيتون |
| التسمم الو شيقي |
| أمراض العضلات |

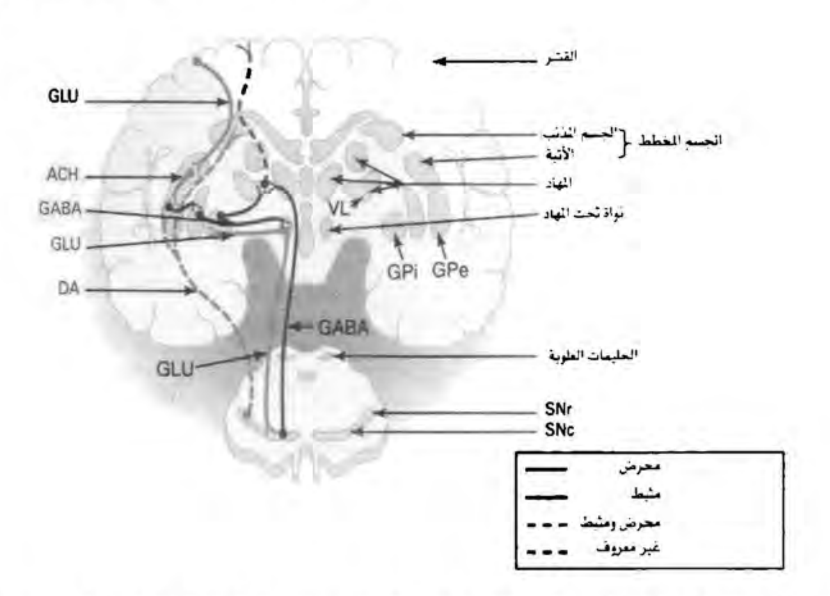


**الجدول 121–2**. الأقسام الأساسية للنوى القاعدية والجملة خارج الهرمية

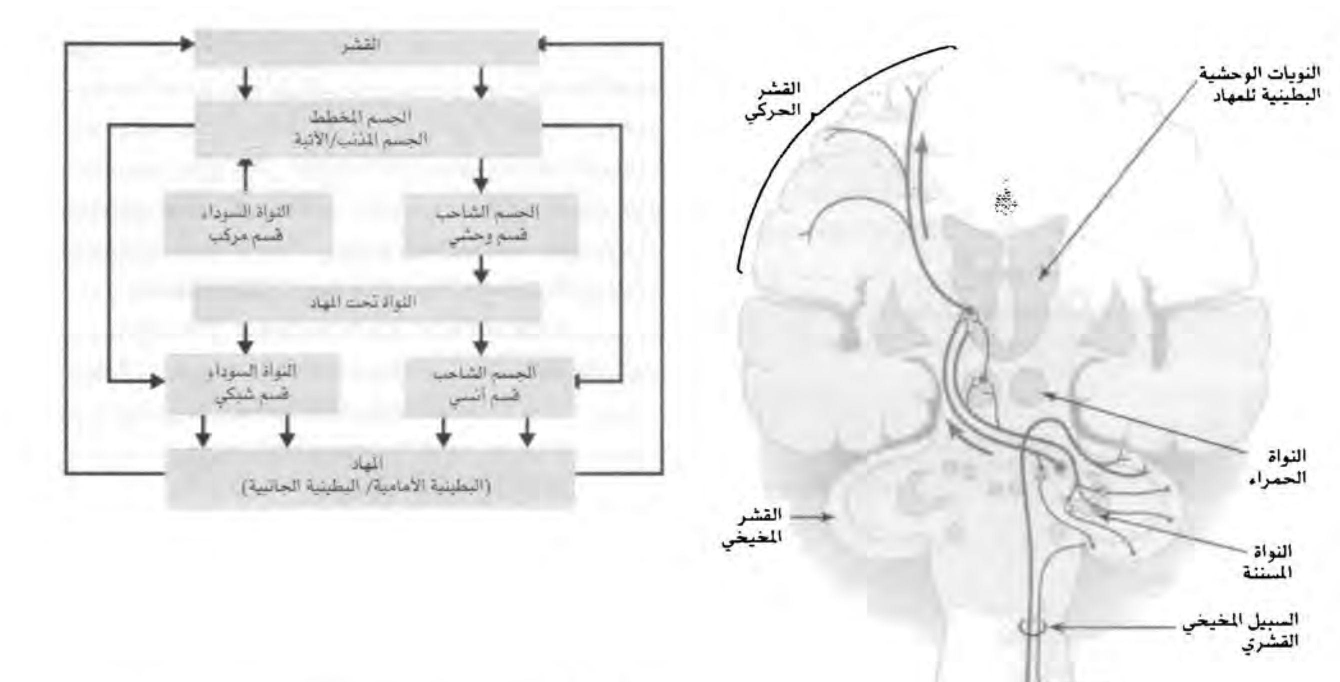
| |
|---|
| المادة السوداء |
| قسم شبكي |
| قسم مدمج |
| الجسم المخطط |
| الجسم المذنب |
| اللحاء |
| الجسم الشاحب |
| قسم أنسي |
| قسم وحشي |
| تحت المهاد |
| المهاد |
| نوى بطينية أمامية |
| نوى بطينية وحشية |

أو الجملة المخيخية. وتشير عبارة خارج هرمية إلى النوى القاعدية وارتباطاتها. وإن المركبات الأساسية للجملة خارج الهرمية مذكورة في (الجدول121-2) والارتباطات الكبرى لها موجودة في (الشكل121-4) تستقبل النوى القاعدية السيالات من القشر وتعطي تلقيماً راجعاً للقشر عبر امتدادات من المهاد. ويتداخل في حلقات التلقيم الراجع المعقدة عدد من النواقل العصبية. والنوى القاعدية لا تعدل الفعالية القشرية فقط بل وأيضاً الفعالية القشرية الترابطية وخاصة في الفص الجبهي لذلك فإن العديد من الاضطرابات الحركية تتضمن أعراضاً سلوكية عصبية معقدة (مثل العتاهة في داء هنتنغتون واضطراب في الانتباه ووساوس قهرية سلوكية في داءTourette . والاكتئاب في داء باركنسون) ولا تزال العلاقات التشريحية السريرية بين الآفات في إحدى مركبات الجهاز الحركي وتطور الاضطراب الحركي المميز أو المتلازمة العصبية السلوكية محيرة. ويستثنى من هذا الزفن الشقي وهو حركة مفاجئة سائبة في الأطراف في جانب واحد من الجسم والتي تنجم عادة عن آفة في النويات تحت المهادية. وإن المداخلات الجراحية العصبية لنهي أو تحريض نوية معينة والعلاج الدوائي العصبي المصمم لتعديل مستقبلات معينة قد أصبحت واسعة الانتشار.

وتتضمن الاضطرابات الحركية حركات غير كافية (نقص حركية) أو حركات زائدة (فرط حركية). (الجدول121-3) يبين اضطرابات نقص الحركية في التشخيص التفريقي للمتلازمة اللاحركية/صمل و الاضطرابات المدرجة في الجدول (121-3) تؤدي إلى العجز المتقدم ويشير الصمل إلى زيادة المقوية العضلية في مجال الحركة. ولا يتغير بالتسارع المنفعل للطرف من قبل الفاحص.




**الشكل 121–2.** تشريح النويات القاعدية وارتباطاتها لاحظ العروة التي تقوم بالتلقيم الراجع والتي تمتد من المناطق الدماغية أمام الجبهية إلى النوى القاعدية وأخيراً تعود من النوى القاعدية إلى المهاد وإلى القشر الحركي. هذه تنظم الجهاز الحركي الشوكي القشري النازل. ACH= أستيل كولين، DA= دوبامين، CABA= حمض غاما أمينوالبوتيرات، GLU= غلوتامات، GP= الجسم الشاحب، e= خارجي، I= داخلي، SN= النواة السوداء، c= المركبة، r= الشبكية، VL= البطين الوحشي.




**الشكل 121–3.** العروة المخيخية القشرية. السيالة المخيخية الكبيرة الواردة هي من السبيل المخيخي الشوكي. والسيالة الصادرة إلى القشر الحركي عبر الدماغ البيني والمهاد.

**الشكل 121–4.** في هذا الشكل المبسط للنويات القاعدية فالمعلومات تسير في أحد طريقتين إما السيالة الصادرة الحركية المفعلة بواسطة السبيل المباشر، أو السيالة الصادرة الحركية المثبطة بواسطة السبيل غير المباشر. في داء باركنسون فإن فقدان التوازن بعيداً عن السبيل المباشر باتجاه السبيل معاكس في داء هنتنغتون فإن فقدان عصبونات معينة في الجسم المخطط يحرف التوازن إلى السبيل المباشر بعيداً عن السبيل غير المباشر مما يؤدي إلى فرط الحركية.

الجدول 121-3 . التشخيص التفريقي لـ اللاحركية /الصمل

| |
|---|
| داء باركنسون مجهول السبب |
| داء باركنسون المحرض دوائياً |
| داء جسيمات Lewy المنتشر |
| شلل فوق النوى مترقي |
| ضمور متعدد للأجهزة: ضمور زيتوني جسري مخيخي، التنكس الأسود المخطط، متلازمة shy-Drager |
| الباركنسونية الوعائية |
| اضطرابات عصبية تنكسية وراثية أخرى داء هنتنغتون ، داء Hallervorden-spatz |
| الباركنسونية التسممية: أحادي أكسيد الكربون، منغنيز، MPTP، الجامود (التقاس) |

MPTP متيل - فنيل رباعي هيدرو البيريدين.

وإن صمل أنبوب الرصاص يشبه قابلية المعدن اللدن للانحناء بشكل منفعل، أما الصمل نظير المقوي فيشير إلى مقاومة معتمدة على سرعة الحركة المنفعلة، ومثل هذه المقاومة تزداد بازدياد سرعة التحريك المنفعل للطرف ويظهر مرضى نظيرة المقوية ما يسمى gegenhalteh وهو الميل للمساعدة عندما يقوم الفاحص بمحاولة بتحريك الطرف المنفعل. وإن نظيرة المقوية غير نوعية سريرياً فهي شائعة عند مرضى اضطراب الوظيفة المخية الناجم عن عدد من الأسباب، وإن الصمل الحقيقي يشير دوماً إلى اعتلال وظيفة النوى القاعدية في الجانب المقابل.

وهناك العديد من الحركات المفرطة (الجدول121-4) والتعرف الدقيق عليها مطلوب من أجل تشخيص وعلاج أمراض الجملة خارج الهرمية، على سبيل المثال الرقص الذي يحدث عند كبار السن مع صمل وبطء حركية على الأغلب ناجم عن داء باركنسون والرجفان القصدي بدون صمل أو بطء حركية على الأغلب ناجم عن الارتعاش الأساسي (اضطراب شائع موروث عادة) ويبين (الجدول121-5) عدداً من العلامات التي تترافق عادة مع آفات الجهاز المخيخي وإن الاضطراب في وظيفة مستقبلات الحس العميق قد ينجم عنها رنح حسي ناجم عن خلل في السيالات الشوكية المخيخية.

# اضطرابات نقص الحركية

## داء باركنسون مجهول السبب

إن الطبيب البريطاني جميس باركنسون هو أول من وصف الثلاثي السريري الارتعاش وبطء الحركية وعدم ثباتية الوضعة في عام 1817. من ثم وحد الأطباء أن الصمل العضلي هو أيضاً مظهر أساسي

الجدول 121-4. المصطلحات الخاصة بفرط الحركية

| | |
|---|---|
| الرعاش الخانق Asterixis | فقدان عابر للمقوية الحركية ينجم عنه حركة سريعة في المفصل (معاكس للرمع العضلي). |
| الكنع Athetosis | حركات التوائية بطيئة. |
| الحركة القذفية Ballism | حركات سايئة (عادة وحيدة الجانب، زفن شقي). |
| الرقص chorea | نفضات غير منتظمة - تشبه الرقص |
| الكنع الرقصي choreoathetosis | ترافق الرقص وكنع |
| خلل التوتر Dystonia | التواء مديد بسبب الفعالية العضلية الزائدة عبر المفصل ، معمم، قطعي، بؤري. |
| خلل الحركة Dyskinesia | عبارة غير نوعية لفرط الحركية (رقص - كنع - خلل مقوية وحيدة أو مجتمعة). |
| الخلجان العضلي Myoclonus | حركات عضلية نفضية سريعة - عديدة البؤر أو قطعية نظمية أو غير منتظمة. |
| - العرة Tic | حركات أو إيماءات صوتية نصف قابلة للتثبيط (قد يكون بسيطة مثل رفرفة العيون أو معقدة مثل الوثب أو الشتم) |
| الارتعاش Tremor | حركات اهتزازية نظمية تظهر على الراحة أو الجهد |

الجدول 121-5 .علامات اضطرابات الجملة المخيخية

| | |
|---|---|
| الرنح | مشية متمايلة على قاعدة عريضة ضعيفة التوافق |
| الرتة الرنحية | نموذج كلام غير طبيعي من حيث السرعة والكمية |
| خلل القياس | وضع غير نظامي لحركات العين أو الأطراف |
| نقص القياس | تقع الحركة بشكل قريب من الهدف |
| فرط القياس | تتجاوز الحركة الهدف |
| خلل تناوبية الحركة | انقطاع دقة وتكامل الحركات التناوبية السريعة (كما في اختبار الكب والاستلقاء) |
| خلل نظم الحركة | عدم انتظام في نظم الحركات السريعة المتناوبة أو تتابع الحركات المخطط لها |
| خلل التآزر | عدم القدرة على إنجاز الحركات كمتتالية زمنية متوافقة |
| نقص المقوية | نقص المقاومة للبسط العضلي المنفعل (نشاهد مباشرة بعد أذية القسم الوحشي من المخيخ) |
| الرعاش القصدي | رعاش يتبع اتجاه الحركة المرادة (يزداد بالشدة كلما اقترب من الهدف) |
| التمايل | ارتعاش اهتزازي نظمي للرأس والجذع |

للمرض وبقيت هذه العلامات الأربع هي المعايير التشخيصية لداء باركنسون. يصيب 750 ألف إلى مليون شخص في الولايات المتحدة وهو السبب الأهم للأمراض العصبية في الأشخاص الذين تجاوزوا 65 سنة. وإن الموت الباكر للعصبونات الدوبامينية المصطبغة في الجزء المكتنز للنواة السوداء هو الآلية المسببة للمرض لكن السبب مازال مجهولاً فهناك فقدان عصبوني في المادة السوداء مع إدخالات أيوزينية هيالينية مميزة داخل العصبونات تسمى جسيمات ليوي. فالعصبونات الحاوية على الدوبامين مع الأجسام الخلوية في المادة السوداء تمتد إلى الجسم المخطط (الجسم المذنب واللحاء) حيث تتشابك في أنماط خلوية مختلفة. وفي بداية سير المرض يحدث فرط استثارة لمستقبلات الدوبامين في الجسم المخطط كاستجابة لنقص النتاج الدوبامين في المادة السوداء. وهذه القدرة المعاوضة في الجسم المخطط تزول في النهاية ويحدث خلل وظيفي سريري.

إن أعراض وعلامات داء باركنسون مدرجة في (الجدول121-6) ونموذجياً يلاحظ المرضى أعراضاً أحادية الجانب بشكل أساسي (خاصة ارتعاش اليد ونقصان تأرجح الساعدين والكتابة الدقيقة وضرب الأقدام) وتنتشر الأعراض والعلامات تدريجياً لتصيب الجانبين. وتسوء عدم ثباتية الوضعة تدريجياً وتؤدي في النهاية إلى الاعتماد على الكرسي. وتعد البداية المتناظرة للأعراض والسقوط الباكر الناجم عن عدم ثباتية الوضعة غير نموذجية لداء باركنسون مجهول السبب لكنها شائعة في الأسباب الأخرى لمتلازمة لا حركية/صمل. المدرجة في الجدول (121-3). والارتعاش قد يكون علامة واضحة في داء باركنسون مجهول السبب وهو عادة ليس علامة واضحة في أمراض لا حركية/صمل. إن علاج داء باركنسون ملخص في (الجدول121-7) وإن كاربي دوبا/ليفودوبا(Sincmt)مازال الأساس في علاج الداء المتقدم.

وإن الفشل في تحسن بطء الحركية والصمل كاستجابة للعلاج بـ ليفودوبا يزيد احتمال الأمراض الأخرى المذكورة في (الجدول121-3) لأن هذه الأمراض تؤثر بشكل نموذجي بآليتها المرضية الأولية في مستوى الجسم المخطط أكثر من المادة السوداء. ينقلب ليفودوبا أنزيمياً إلى دوبامين في عصبونات المادة السوداء وإن مشابهات الدوبامين لا تتنافس مع حموض أمينية أخرى لتعبر الحاجز الدموي الدماغي ولا تحتاج لتحول أنزيمي وتعمل مباشرة في مستوى الجسم المخطط متجاوزة النواة السوداء، وقد كان هناك تركيز على أن العلاج بالليفودوبا قد يحرض أخيراً الاختلاطات الحركية مثل تموجات (on-off) وعسر الحركية. إن بدء العلاج بمشابهات الدوبامين يمكن الطبيب من الاحتفاظ بمادة ليفودوبا للمراحل الأخيرة للمرض ويمكن إنقاص الكمية بمشاركته مع مشابهات الدوبامين في المراحل الأخيرة.

وإن Selcgiline يؤخر الحاجة لـ ليفودوبا في علاج مرضى داء باركنسون الباكر. ويثبط MAO نمط B الأنزيم الذي يفكك الدوبامين. الجذور الحرة الناجمة عن الاستقلاب الطبيعي للدوبامين قد تؤذي العصبونات الدوبامينية في المادة السوداء وهذا يؤدي لداء باركنسون عند المرضى المؤهبين كنتيجة لترافق عامل الخطورة الموروث والتعرض البيئي غير المحدد حتى الآن. ومن المسلم به أنه بتثبيط تشكل الجذور الحرة يعمل Sclegilinc كعامل عصبي واق وحالياً هناك تطور في مثبطاتMAO-B الأخرى.

وإن الإضافات الأحدث لقائمة علاج داء باركنسون هي مثبطات كاتيكول-O- متيل ترانسفيراز (COMT) وبشكل مشابه نازعة كاربوكسيل الحمض أمينوأروماتي. ويحفز COMT استقلاب ليفودوبا فوصف مشاركة من ليفودوبا وكاربي دوبا ومثبطات COMT يوقف استقلابه المحيطي ويزيد الكمية المتوفرة لتجتاز الحاجز الوعائي الدماغي وتطيل من نصف عمره الحيوي، وقد ترافق استعمال Tolcapone مع انسمام كبدي نادر ولكنه قاتل. فيجب مراقبة الوظيفة الكبدية بشكل جيد لدى المرضى المعالجين بهذا الدواء. ولا يملك Entacapone أي تأثير معاكس على الوظيفة الكبدية وحالياً استعماله واسع الانتشار.

الجدول 121-7, علاج داء باركنسون

مضادات الكولين
(Artan) Trihexyphenidyl
(Cogentin) Benztropine
مشتقات الدوبامين (متحدة مع مثبطات نازعة كاربوكسيل الحمض الأميني الأروماتي)
(Sinemet - Cr, Sinemet) Levodopa/Corbidopa (أشكال ذات تحرر منتظم ومضبوط)
(Madopar) Levodopa/ Benserazide (مرخص في أوروبا)
مشابهات الدوبامين
بروموكربتين (بارلوديل)
بيرغوليد (بيرماكس)
(Mirapex) Pramipexole
(Requip) Ropinirole
مثبطات MAO نمط B
(Eldepryl, Carbex) (deprenyl) Selegiline
مثبطات Cate chol - O – mehyltronsferase COMT
(Tasmar) Tolcapone
(Comtan) Entacapone

الجدول 121-6 . الملامح السريرية لداء باركنسون

المظاهر الأولية
بطء الحركة، ارتعاش على الراحة، صمل، عدم ثباتية الوضعة
استجابة علاجية لمادة Levodopa
المظاهر الثانوية
وجوه مقنعة (نقص إيمائية الوجه)
عسرة بلع ونقص تصويت /لجلجة، الكتابة الدقيقة وضعية منحنية.
مشية متصنعة Festinoting تردد عند البدء، معص ناتج عن نقص المقوية
اعتلال الوظائف الذاتية انخفاض ضغط انتصابي، سلس بولي، إمساك
اضطرابات السلوك ، اكتئاب ، خرف ، اضطرابات في النوم تتضمن متلازمة الساق المتهيجة
شكاوى حسية، ألم، خدر، حس وخز

لأن الهدف الأساسي من العلاج الدوائي لداء باركنسون هو تفعيل النقل الدوبامين فمعظم الأدوية المضادة لداء باركنسون لها تأثيرات دوبامينية جانبية بما فيها الغثيان وهبوط الضغط الانتصابي والأهلاسات والنفاس وخلل الحركة (حركات مفرطة شاذة لا إرادية مثل الرقص وخلل المقوية) ويحتاج تدبير داء باركنسون المتقدم توازناً دقيقاً بين الفائدة الكامنة للأدوية والتأثير الجانبي لها.

في العقد الماضي حدث تقدم كبير في العلاج الجراحي لداء باركنسون ومعظم المراكز المتخصصة في تدبير داء باركنسون قامت بتحريض عميق للدماغ (DBS) للنواة تحت المهاد (STN) كخيار علاجي. أجريت هذه العملية على مرضى واعين من قبل مجموعة خبراء في الجراحة العصبية المجسمة وفي الفيزيولوجية الكهربائية بالإضافة إلى التقييم العصبي السريري. تعدل المعايير (مثل تواتر النبضات وسعتها وعرضها وكهربائية المنفذ) وذلك للحصول على تثبيط حركي للنتاج من STN إلى المهاد. يمكن أن تجرى هذه العملية على الجانبين. قد يُسجل تحسن ملحوظ في الصلابة والرعاش وبطء الحركة. عدم ثباتية المشي والوضعة تكون معندة نسبياً على العلاج. بالرغم من زيادة عسر الحركة في البداية فإن الخفض اللاحق لجرعة ليفودوبا ومشابهات الدوبامين يصبح ممكناً وذلك بتحسن الأعراض المرافقة. وهذا هو المسؤول عن تحسن عسر الحركة عند أغلب مرضى DBS . المريض المثالي هو الصغير بالسن غير المصاب بالخرف أو الاختلاطات العصبية النفسية والمستجيب بشكل جيد لأدوية باركنسون. هذا وإن المرضى ضعيفي الاستجابة لليفودوبا تكون لديهم فرصة أقل للاستفادة من جراحة DBS

## الباركنسونية المحرضة بالأدوية

العلاج بمضادات الذهان هو السبب الأشيع لهذه المتلازمة وهناك عدد من العوامل الأخرى قد تحرض متلازمة الصمل/لا حركية (جدول121-8).

## داء جسيمات ليوي المنتشر

يمكن تصنيفه إلى ثلاثة أنماط حسب التوزع المرضي لجسيمات ليوي: جذع الدماغ. انتقالي. منتشر. فعندما تقتصر جسيمات ليوي على جذع الدماغ فلا يوجد هنا أي تفريق سريري أو مرضي بينه وبين داء باركنسون. وفي الطور الانتقالي تنتشر جسيمات ليوي لتصيب الجهاز الحوفي. وفي الشكل المنتشر يوجد باركنسونية سريرية مع عتاهة مبكرة واضحة والأهلاس البصرية شائعة. وقد يكون المريض حساساً جداً للتأثيرات الجانبية لمضادات الذهان ويحدث تموج في الإدراك (الفصل 115).

| الجدول 121-8. الأدوية المسببة لمتلازمة صمل/لا حركية |
|---|
| مؤكدة |
| مضادات الذهان (افتراضياً كل انواع الفينوثيازينات بوتيروفينون وأدوية أخرى) |
| ميتوكلوبراميد |
| ريزربين |
| حالات مذكورة |
| ليثيوم |
| فينوتئين |
| مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين |

## الشلل فوق النوى المترقي

في أوائل 1960 وصف Steel Richardson و Olszewski مجموعة من المرضى الذين يعانون من اضطراب في المشي وسقوط غير متوقع وبطء حركية وصمل. وبخلاف مرضى داء باركنسون مجهول السبب فالمرضى هنا لا يحدث لديهم رعاش وهناك فقدان مترق في حركات العين الإرادية مع سلامة المنعكس العيني الرأسي لحركات العين (العلامة المميزة لشذوذ حركات شلل فوق النوى). ويتطور لدى المريض عتاهة وشعور بصلي كاذب (عدم ثباتية الشعور بدون محتوى عاطفي طبيعي أساسي). وعلامات إصابة فص جبهي والتطور أسرع من مرضى داء باركنسون مجهول السبب. واستجابة الأعراض للأدوية الدوبامينية ضعيفة. وما زال سبب شلل فوق النوى المترقي مجهولاً. فهناك تشابكات ليفية عصبية مع فقدان عصبوني ود باق يصيب الجسم الشاحب والنوى تحت المهاد والمادة السوداء والجسر والمعقد العيني الحركي والبصلة والنواة المسننة في المخيخ.

## الضمور عديد الأجهزة

يدخل ضمن هذا العنوان ثلاثة مواضيع (الجدول121-3) كل منها يتضمن نقص مترق في عصبونات مناطق محددة من الدماغ أو النويات وكل منها قد يحدث بشكل فرادي أو عائلي. والتظاهرة تعتمد على النوية المصابة ولكن جميعها تتطور في النهاية إلى حالة صمل لا حركية عميقة. ففي الضمور الزيتوني الجسري المخيخي فالأعراض الباكرة المسيطرة هي خلل القياس المخيخي والرنح مع شذوذات في طبيعة التصويت والتوافق النواسي وحركات الملاحقة العينية الناعمة. ويوجد فقدان مفاجئ مترق في العصبونات في النوى الزيتونية في البصلة والجسر والمخيخ وهذا يؤدي إلى ظهور الضمور المميز في هذه المناطق على CT و MRI. وفي التنكس المخطط الأسود يحدث بطء حركية وصمل متناظر وعدم ثباتية الوضعة نسبياً بشكل باكر بدون رعاش أثناء الراحة. وهذه الأعراض تستجيب نسبياً للعلاج بـ ليفودوبا وهذا دليل يميزها عن الأعراض المشابهة في داء باركنسون مجهول السبب. في متلازمة Shy-drager يترافق بطء الحركية والصمل وعدم ثباتية الوضعة مع نقص واضح وباكر في الوظائف الذاتية وإن هبوط الضغط الانتصابي الشديد يؤدي إلى حوادث غشي. وقد تحدث لانظميات قلبية وسلس بولي وإمساك وإسهال وعدم استقرار إفراز العرق واضطراب التنظيم الحراري المركزي.

## الباركنسونية الوعائية

هذا العنوان مختلف عليه لأن موجوداته مختلفة وآليته المرضية غير معروفة بشكل دقيق . يعاني المرضى من علامات داء باركنسون وتغيرات مرضية في الأوعية الدقيقة للنوى القاعدية والتي تعطي كثافات عالية حول بطينية في T2 على MRI. وعلى أي حال مثل هذه التبدلات ترى بشكل شائع على MRI عند كبار السن بغض النظر إن كان لديهم بطء حركية أو صمل أم لا. تشخص الباركنسونية الوعائية عندما توجد عوامل خطورة وعائية معروفة ودليل سريري على الباركنسونية مترافقة مع آفات في المادة البيضاء حول البطينية مرئية على MRI ويؤكد التشخيص بعدم التحسن على العلاج بليفودوبا أو دليل واضح على سكته تصيب النوى القاعدية.

## الباركنسونية الانسمامية

قد يسبب الانسمام بأول أكسيد الكربون تنخراً ثنائي الجانب في النوى القاعدية مؤدياً إلى حالة صمل/لا حركية. وإن التعرض المزمن للمنغنيز قد يترافق أيضاً مع تطور الباركنسونية والدليل على الأساس الانسمامي الممكن لداء باركنسون مجهول السبب تم اكتشافه منذ 1670 في تقرير عن مجموعة من الأشخاص اللاعرضيين مسبقاً والذين تطور لديهم بطء حركية وعدم ثباتية الوضعة ورعاش وصمل بعد التعرض لدواء (MRTP) متيل فتيل رباعي هيدروبيريدين. وإن القنص الانتقائي لهذه المادة من قبل الخلايا الصناعية في المادة السوداء وتحولها عن طريق MAO-B إلى جذور حرة سامة +MPP هو السبب في الموت الانتقائي للعصبونات الدوبامينية. وقد درست مادة MPTP في الأشكال الحيوانية لداء باركنسون بشكل واسع.

# الاضطرابات مفرطة الحركية

## الرعاش الأساسي

وهو أشيع سبب للرعاش وهو حالة وراثية وتتراوح في شدتها من مشكلة جمالية إلى مشكلة تؤثر على القدرة. وبخلاف رعاش داء باركنسون فإنه يصيب نموذجياً كلا الجانبين وبشكل متناظر وأكثر وضوحاً في الحركة منه أثناء الراحة. وإن تواتر اهتزاز الرعاش ثابت نسبياً ولكن السعة قد تختلف وكما في جميع أشكال الرعاش تسوء الحالة بالمنبهات والشدات وقلة النوم. لكن الكحول يخفف من الرعاش الأساسي. وعندما يحدث الرعاش في سياق قصة عائلية واضحة يسمى الرعاش العائلي وهذا يبدأ بشكل أبكر منه في داء باركنسون وقد يصيب عضلات العنق والرأس والصوت بالإضافة إلى الساعدين واليدين وإن العلاج الأمثل لهذه الحالة هو البروبرانولول (أنديرال) وبريميدين (ميزولين) وإن جراحة DBS مع وضع الكترود في النويات البطينية بين الجانبية والإنسية في المهاد أو النويات تحت المهادية مفيد أيضاً.

## أسباب أخرى للرعاش

أن رعاش داء باركنسون يسوء بالراحة وهو أبطأ إلى حد ما من الرعاش الأساسي يستجيب لمضادات الكولين بشكل أفضل من أدوية الرعاش الأساسي بينما الرعاش المخيخي له نظم أقل انتظاماً وهو أخشن من الرعاش الأساسي والرعاش في داء باركنسون . ويكون أكثر وضوحاً كلما اقترب الطرف من الهدف (الرعاش القصدي) أما الرعاش الأحمر Rubrol فهو رعاش خشن بشدة مع خلل قياس واضح يحدث في آفات النواة الحمراء في الدماغ المتوسط. وقد تحرض العديد من الأدوية الرعاش ومنها المنبهات (تيوفيللين . ميتل فينيدات) والأدوية الحاصرة لمستقبلات الدوبامين والليتيوم ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومضادات الاختلاج (فالبروات . فينوتئين كاربامازيبين) الأدوية القلبية (أميودارون . حاصرات أقنية الكلس بروكائين أميد) والأدوية المثبطة للمناعة (سيكلوسبورين A والستيروئيدات القشرية).

## خلل المقوية

وهي عبارة عن تقلصات عضلية مديدة ينجم عنها وضعيات معيبة والتواءات وقد تظهر كحدثية بدئية أو كعرض ثانوي لمرض عصبي أساسي (مثل داء ويلسون، داء هنتغتون وعوز الأكسجين الدماغي).

وقد يؤدي اختلال فيزيولوجية مشابك الدوبامين إلى تفاعلات خلل مقوية حادةمحرضة دوائياً. ومثل هذه التفاعلات قد تكون مهددة للحياة إذا أصيبت الوظيفة التنفسية لكنها تستجيب بشكل عام للعلاج الاسعافي بالأدوية المضادة للكولين. كما أن ميتوكلوبراميد (Reglon) والذي يوصف عادة للغثيان والإقياء قد يسبب خلل مقوية. ومازال DBS مع زرع الكترود طريقة تجريبية لهذه الحالة. وبالرغم من أن خلل المقوية يتضمن بشكل افتراضي اعتلال وظيفة النوى القاعدية فلم يتم تحديد آلية بنيوية مرضية واضحة، وقد تم التعرف على طفرة في مورثة DYT على الصبغي 9 في بعض العائلات التي تعاني من خلل مقوية معمم. وحوالي 5-10٪ من حالات خلل المقوية المعمم البدئي تستجيب للعلاج ب ليفودوبا (خلل المقوية المستجيب لـ DOPA) وكل المرضى الذين يتظاهر لديهم خلل المقوية المعمم يجب ان يعالجوا بمادة ليفودوبا .

وهناك عدد كبير من أنواع خلل المقوية البؤري الشائع والذي كان يعتبر من الاضطرابات العاطفية منها معص الكاتب وخلل التصويت التشنجي والأجل (الجدول121-9). وإن الحقن العضلي للذيفان الوشيقي هو العلاج الأمثل للتحكم العرضي بخلل المقوية البؤري.

## داء ويلسون

وهو مرض نادر (يصيب واحد من بين 40 ألف ولادة) وهو اضطراب ذو وراثة متنحية جسمية قابل للعلاج ويؤدي إلى الضعف وفي النهاية إلى الموت إذا لم يعالج. ويجب وضعه في التشخيص التفريقي لفرط الحركية حديث البدء أو الأعراض الباركنسونية عند الشباب وهو لا يتظاهر أبداً بعد سن الخمسين.

الجدول 121-9. مظاهر خلل المقوية البدني

| المظاهر | الوصف |
|---|---|
| المعمم (عادة بدايته في الطفولة. سائدة جسمية مع نفوذية متغيرة | |
| خلل المقوية الالتوائي مجهول السبب | التواء القدم، يليه انتشار مترق لخلل المقوية ليصيب عضلات الأطراف والجذع والعنق والوجه. |
| خلل المقوية المستجيب للمعالجة بالدوبا | كما في الأعلى، مع بطء حركية وصمل شائعان وفرط منعكسات في 25٪ استجابة ملحوظة لجرعات صغيرة من LDOPA (5-200ملغ) |
| البؤري: عادة البداية عند البالغين وفرادي) | |
| صعر تشنجي Spasmodic Torticollis | تقلصات غير إرادية في عضلات العنق ينجم عنها تراكيب مختلفة من الالتواء والميلان والعطف والبسط. |
| متلازمة Meges S | خلل مقوية في القسم السفلي للوجه والفك السفلي مع خلل حركية اللسان والشفتين |
| تشنج الأجفان | انغلاق أجفان غير إرادي |
| خلل التصويت التشنجي | تقلصات خلل مقوية في الحبل الصوتي ينتج عنها صوت خشن أو همسي |
| معص الكاتب Writers cramp | التواءات في اليد ومقدم الساعد عند القيام بأعمال معينة عند محاولة الكتابة. |

وقد يعطي تظاهرات عصبية نفسية. والنفاس شائع فيه. والمرض هو اضطراب جهازي في استقلاب النحاس وبالإضافة إلى الأعراض والعلامات العصبية فهناك درجات مختلفة من اعتلال الوظيفة الكبدية (وهذا قد يؤدي إلى الوفاة من قصور الكبد الصاعق) وكل المرضى لشباب الذين يتظاهرون باضطراب حركي يجب أن يستقصوا من أجل داء ويلسون بمعايرة مستوى السيرلوبلاسمين. وعند المرضى المشتبهين يجب أن يتم الفحص بالمصباح الشقي بحثاً عن حلقة كايزر فليشر (توضعات مميزة من صباغ النحاس في حوف القزحية) وكذلك جمع بول 24 ساعة لمعايرة النحاس فيه. وتحديد مستوى نحاس والزنك يمكن أن يوقف التدهور العصبي ويحسن أحياناً الخلل العصبي. وإن تحريك النحاس من الكبد قد ينجم عنه زيادة الخلل العصبي خلال العلاج البدئي بنظام الخالبات القياسي. لذلك يجب أن يحول المريض إلى المراكز المختصة لبدء العلاج

## داء هنتنغتون

وهو اضطراب تنكس عصبي سائد جسمي مترق معند يصيب الوظيفة الحركية والإدراك والسلوك: والعمر الوسطي للإصابة هو 40 سنة (10٪ من الحالات تبدأ في الطفولة) والمدة المتوسطة للمرض 20 سنة وفي الشكل الذي يبدأ عند البلوغ يصيب الرقص الأطراف والجذع.

وتحدث أيضاً اضطرابات حركية أخرى بشكل شائع منها خلل المقوية والصمل وعدم ثباتية الوضعة والرمع العضلي. ويسيطر بطء الحركية والصمل في الشكل الطفلي من المرض. و تضطرب حركات العين بشكل مبكر مع بطء بدء وسرعة انقطاع حركات الملاحظة العينية الناعمة. ويتضمن المرض موت مبكر لعصبونات معينة في النواة المذنبة واللحاء.

وهناك امتداد غير طبيعي في عدد من متتاليات ثلاثية النكليوتيد CAG في المورثةKD 350 على الصبغي الرابع والتي تشفر بروتين هنتنغتون. وإن متتاليات CAG الزائدة تشفر عدداً من تكرارات عديدة الغلوتامين في البروتين. ويعتبر امتداد CAG الأكثر من 37 تكراراً مشخصاً للمرض. وكلما زاد امتداد االتكرار CAG كلما كان بدء المرض أبكر على الرغم من أن هذه العبارة تربط بين امتداد CAG و العمر عند البدء فإن الاختلاف في العمر عند البدء لامتداد مفترض من CAGكبير جداً ليمكن من تحديد عمر البدء عند مريض مفترض. ولا يوجد حالياً علاج يؤخر تطور الداء. وإن تنظيم النقل العصبي الدوباميني عن طريق مضادات الذهان قد يثبط الرقص ولكنه يسيء إلى عدم الثباتية والصمل. وإن علاج الاكتئاب والنفاس قد يحسن نوعية الحياة عند المريض. واستخدام التشخيص قبل الولادة والفحوص الوراثية للبالغين ذوي الخطورة للإصابة بالمرض قبل ظهور الأعراض مازال مسألة شخصية وأخلاقية وإن الفحص قبل ظهور الأعراض للأطفال ذوي الخطورة غير مستطب.

## الأسباب الأخرى للرقص

يحدث رقص سيدنهام في الطفولة كاختلاط بعد خمج البلعوم بالعقديات الحالة للدم B والمرض عادة محدد لذاته ولكنه قد يحدث رقصاً طويل الأمد وكذلك الأعراض العصبية النفسية الأخرى. وتصاب النواة المذنبة والنواة تحت المهاد بآلية مناعية ذاتية. ويستجيب بعض المرضى للعلاج لفترة قصيرة بالستيروئيدات القشرية . والخيار الآخر هو العلاج بالغلوبولينات المناعية وريدياً.

وهناك عدد من الأدوية يسبب أحياناً داء الرقص منها: إيزونيازيد-ليتيوم . مانعات الحمل الفموية . ريزربين. ومن الأسباب الاستقلالية الانسمام الدرقي وقصور جارات الدرق ونقص مغنزيوم الدم . ينجم الرقص النصفي عن السكتة الدماغية أو الأورام بآليات مناعية ذاتية أو وعائية ويشاهد الرقص أحياناً عند مرضى الذئبة الحمامية.

## الرمع العضلي

يحدث في العديد من الاضطرابات العصبية ولكنه قد يحدث أيضاً بشكل معزول وإن الرمع العضلي الفيزلوجي (الذي يحرم من النوم) يحدث عند الأشخاص الطبيعيين أثناء النوم أما الرمع العضلي الأساسي فهو اضطراب معمم غير مترق يمكن أن يحدث بآلية وراثية سائدة جسمية. يعاني المرضى من نفضات برقية واسعة المدى عديدة البؤر والتي تحرض بالعمل وتؤدي إلى العجز أو قد يعانون من نفضات صغيرة المدى وخفيفة والتي لا تؤثر على وظيفتهم. والمرضى المصابين بالرمع العضلي الأساسي لديهم دائماً درجات مختلفة من خلل المقوية.

ويحدث الرمع العضلي أيضاً في متلازمات الصرع المعمم غير المترقي أصلاً (مثال الرمع العضلي السليم عند الولدان. الصرع الرمعي العضلي الشبابي) أو في الصرع المقوي الرمعي والاعتلال الدماغي المترقي (اعتلال الدماغ الرمعي العضلي المترقي). ويحدث الاعتلال الدماغي الرمعي العضلي السكوني على الأغلب كنتيجة لنقص الأكسجة الشديد (متلازمة Lance-Adam) أو رضوض الرأس أو قد يكون عفوياً أو يحرض بالعمل وقد يكون عديد البؤر أو معمم. وتتضمن الأسباب الثانوية للرمع العضلي البؤري أو عديد البؤر آفات بنيوية أساسية في الجهاز العصبي (سكتة دماغية. التشوهات الشريانية الوريدية. الأمراض المزيلة للنخاعين. الأورام. الخراجات. وآليات إنتانية أخرى) وقد ينجم عن حالات استقلابية سمية (نقص أكسجة. يوريميا. اعتلال الدماغ الكبدي الانتاني. اضطرابات الشوارد والشذوذات الهرمونية) ويوجه العلاج إلى السبب الأساسي. ويوصف كل من الفالبروات والكلونازيبام عادة للعلاج العرضي للرمع العضلي.

## داء تورتTourette

في عام 1885 وصف Tourette مجموعة من المرضى يعانون من عرّات حركية وصوتية وكان لدى بعضهم بذاءة كلامية. ولفترة طويلة من العقد التالي اعتبر داء تورت حدثاً غريباً نادراً يقع في الحد الفاصل بين الأمراض العصبية والأمراض النفسية. وفي العقد الماضي تم التعرف على أنه بينما البذاءة الكلامية هي تظاهرة غير شائعة فإن داء تورت والعرة البدئية المتعلقة به (العّرات الحركية المزمنة. العرات الصوتية المزمنة. اضطرب العرة العابرة) هي تظاهرات شائعة. ونسبة من الأطفال الذين يعانون من اضطرابات تعليمية لديهم داء تورت.

وإن العرات العابرة هي جزء طبيعي من التطور الطفلي. وإن داء تورت هو عبارة عن عرات صوتية وحركية (لأكثر من سنة) مع بداية قبل سن 18 سنة وتترافق العرات مع وسواس سلوكي قهري في 50٪ من الحالات . ومع اضطراب في الانتباه في 50٪ من الحالات. ويعتقد أن هذا الداء هو حالة وراثية سائدة جسمية مع نفوذية مختلفة يوجه العلاج نحو الاضطرابات المعيقة وظيفياً من المرض (وليس بالضرورة العرات) ويجب أن نؤكد للمرضى وعائلاتهم أن هذا الاضطراب غير مترق وغير قاتل.

وحوالي ثلثي المرضى يتخلصون في سن البلوغ من العرات (لكن ليس بالضرورة التظاهرات العصبية النفسية الأخرى للمرضى). والأدوية المفيدة مدرجة في الجدول (-121-10). وإن استراتيجيات الإقلال من الشدات عند المريض مع تثقيف الأهل والأنداد والمعلمين هي الوسائل المفضلة للعلاج. وإن علاج اضطراب الانتباه بالمنبهات قد يحرض العرات. وإن علاج العرات بمضادات الذهان قد يجعل الشعور كليلاً ويؤدي إلى اضطراب في التعليم ويفاقم الاكتئاب ويؤدي إلى زيادة في الوزن غير مرغوبة.

الجدول 121-10 . الأدوية المستخدمة لتدبير داء Tourette

| |
|---|
| **العرى** |
| الأدوية المضادة للذهان (هالوبيريدول، بيموزيد، وأدوية أخرى). |
| كلونيدين (لصاقات فموية أو عبر الجلد) |
| حاصرات أقنية الكلس (نيفيديبين، فيراباميل). |
| بنزوديازبين (كلونازيبام، وأدوية أخرى). |
| **السلوك الوسواسي القهري** |
| مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية (فلوكستين، سيرترالين، أدوية أخرى)، كلوميبرامين |
| **اضطراب الانتباه** |
| المنبهات (مثل فينيدات، بيمولين) |
| كلونيدين |
| Selegiline |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة |

## الأسباب الأخرى للعرات

قد تنجم العّرات عن الأدوية (المنبهات ومضادات الذهان تؤدي إلى عّرات آجلة) أو قد تكون عرضاً من أعراض النمو أو التنكس أو الانسمام الاستقلابي أو اضطرابات عصبية خمجية وتكثر العرات في مرضى الاضطرابات الصبغية (متلازمة دوان ومتلازمة الصبغي × الهش) وكذلك عند مرضى تأخر التطور المعمم واعتلال الدماغ بنقص الأكسجة والانطواء على الذات وتحدث العرات أحياناً في مرضى هنتنغتون والشلل فوق النوى المترقي وداء كروتزفيلدجاكوب والتهاب الدماغ وفي سياق التسمم بأول أكسيد الكربون ونقص سكر الدم.

## الرنح المخيخي

يستقبل المخيخ السيالات من النخاع الشوكي (السبل الشوكية المخيخية) ومن النوى الدهليزية في جذع الدماغ ومن المجموعات الجسرية التي تحمل المعلومات من القشر الحركي وأمام الحركي. وإن القشر المخيخي يتألف من أربعة أنماط من العصبونات: الخلايا الحبيبية التي يذهب نتاجها إلى خلايا بوركنج والتي تؤلف محاورها العصبية النتاج الوحيد للقشر المخيخي والذي ينتهي في النويات المخيخية أو نويات جذع الدماغ النوعية. خلايا غولجي والخلايا النجمية/السلية تعمل كعصبونات وسطى مثبطة ضمن القشر المخيخي. ويقسم القشر المخيخي إلى ثلاث مناطق سهمية. المنطقة الأكثر أنسية (الدودة) ترسل أليافها إلى نويات قمة المخيخ والتي بدورها ترسل إلى السبل الشوكية الدهليزية والشوكية الشبكية. وتؤدي أذية هذه المنطقة أو امتداداتها إلى وقوف ومشي غير طبيعي والتواء جذعي واضطراب الحركات العينية الخارجية. والمنطقة المتوسطة (جانب الدودية) ترسل امتداداتها إلى النوى الداخلية والتي ترسل بدورها إلى النوى الحمراء والمهاد وإن الأذيات المعزولة لهذه المنطقة نادرة وتتراكب التظاهرات السريرية عادة مع متلازمات القسم الأنسجي أو الوحشي من المخيخ، وترسل المنطقة الوحشية إلى النواة المسننة والتي ترسل بدورها إلى المهاد والقشر المخي. وينجم عن أذية هذه المنطقة أو امتداداتها وقوف ومشي غير طبيعي وخلل قياس وعدم

إمكانية تحديد سعة حركة العين وخلل تناوبية الحركات وخلل نظم الحركات ورعاش قصدي ورته رنحية ونقص مقوية.

## الرنح غير الوراثي

قد تترافق آفات المخيخ أو آفات الألياف الخارجة أو الداخلة إليه مع رنح. ويشير البدء السريع للرنح إلى اضطراب بنيوي أساسي أو تواسط آلية مناعية أو انسمام دوائي أو اضطراب تحويلي. وتتضمن الاضطرابات البنيوية للمخيخ وارتباطاته الأورام واللويحات منزوعة النخاعين والخراجات والحوادث الوعائية مثل انسداد الشريان الفقري القاعدي والنزف البارانشيمي المخيخي والورم الدموي الرضي والتشوهات الشريانية الوريدية. أما الآليات المتواسطة مناعياً فتتضمن التهاب المخيخ ما بعد الانتان الحاد واعتلال الدماغ الرمعي العضلي مع النور وبلاستوما عند الأطفال والتكس المخيخي نظير الورمي عند البالغين وقد يترافق صداع الشقيقة وخاصة في مرحلة الطفولة مع الرنح. ويتضح تشخيص معظم حالات الرنح حاد البدء بالدراسات الشعاعية والمسح الدوائي وتحليل السائل الدماغي الشوكي.

وينجم الرنح المزمن أو المترقي عن أورام الدماغ بطيئة النمو(ورم الخلايا النجمية في المخيخ ، الورم الأرومي الوعائي، الورم السيسائي. الورم الجذعي الشبكي، الأورام فوق الخيمة). أو عن تشوهات خلقية (الانطباع القاعدي ، تشوه Dandy-Walker ـ تشوه كياري) أو عن تأثيرات دوائية (تنكس الدودة المخيخية الكحولي ـ الانسمام المزمن بالفينوتئين) أو الرنح الوراثي.

## الرنح الوراثي

الرنح المترقي هو تظاهرة للعديد من الأمراض العصبية الوراثية (الجدول121-11) وإن تحديد المرض الوراثي المسؤول يعتمد على التقييم الدقيق للنمط العائلي للوراثة ومعرفة العمر النموذجي للبدء وتطور الأعراض والعلامات المرافقة لهذه الحالات. الفحوص الجزيئية لعدد من أنواع الرنح الوراثية أصبحت متوفرة في العقد الماضي.

ولكن يجب أخذ الحذر للتأكد من الموافقة الكاملة والوسائل الداعمة والمتابعة قبل استخدامها لتحديد التشخيص الذي قد يؤدي للوفاة وخاصة عند الأشخاص قبل ظهور الأعراض لديهم. وإن نتائج الفحوص الجينية تعطي انطباعات فورية عن خطورة امتداد المرض إلى أفراد العائلة. وإن العلاج الفعال غالباً غير متوفر والفحوص الجينية مكلفة. وهناك بعض الآليات للتأكد من أن نتائج الفحوص الوراثية لاتستخدم من قبل التأمين والموظفين ضد مصلحة المريض أو العائلة.

ومثل داء هنتنغتون فإن العديد من أنواع الرنح الشوكي المخيخي السائدة جسمياً تنتج عن امتداد غير طبيعي لعدد من تكرارات الشفرة CAG ضمن المورثات النوعية وهذه الأمراض تبدي ظاهرة الاستباق (anticipation) والتي تعني أن الأجيال التالية تعاني من بداية أبكر للمرض يعود ذلك إلى أن طول التكرار CAG للمورثات غير الطبيعية غير مستقر خلال تكون الأعراس وكلما زادت تكرارات CAG نجم عنها بداية أبكر للمرض.

## اتجاهات أخرى

إن التقدم في علم الوراثة الجزيئية والخرائط المورثية ودراسة الخلايا الجذعية وتقنية زراعة النسيج الجنيني تتطور بسرعة وبشكل واعد لتحسين تشخيص وعلاج العديد من الاضطرابات الحركية في العقد القادم. أعطت الدراسات البدئية لزرع النسيج الجنيني للنواة السوداء لمرضى داء باركنسون نتائج متضاربة. فعدد من المرضى تطور لديهم عجز وعسر حركية بعد تلقي طعم جنيني للنواة السوداء. ومن الأمور المشجعة أن هذا الطعم استمر في الحياة وطور استطالات مع البنى الهدف وأثر وظيفياً على الأعراض الباركنسونية ويجب أن نجري

الجدول 121-11. الرنح الوراثي

| المرض | البدء | العلامات المرافقة |
|---|---|---|
| **وراثة متنحية جسمية** | | |
| رنح التوسع الوعائي | الطفولة | توسعات وعائية، إنتانات جيوب ورئة متكررة، رقص كنعي، تخلف عقلي في 30٪ من الحالات، تشوّات (لمفومات ـ ابيضاض لمفاوي). |
| فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم متلازمة BassenKornzweig أو داء الخلايا الشائكة | الطفولة | غياب صميم البروتين الشحمي بيتا من المصل مما يؤدي لسوء امتصاص الشحوم ونقص الفيتامين A و E و K والتهاب شبكية صباغي ورأراة. |
| رنح فريد ريخ | الطفولة | جنف، اعتلال عضلة قلبية، رتة، انعدام المنعكسات، علامة بابنسكي فقدان حس الاهتزاز والوضعة في مفاصل الساق، خلل قياس. |
| **وراثة جسمية قاهرة** | | |
| الرنح الشوكي المخيخي نمط1-8 | البلوغ | تراكيب مختلفة من علامات السبل الطويلة، باركنسونية، خرف، رمع عضلي، رقص ـ فقد حس. |
| ضمور النواة المسننة الحمراء والشاحبة | | |
| اشكال أخرى من الضمور الزيتوني الجسري المخيخي | | خلل مقوية نوبات صرعية |

دراسة عميقة للحيوانات التي لديها باركنسونية وتطور لديها عسر حركية. وهناك اهتمام كبير لتطوير العلاج المورثي لداء باركنسون لأنه من الممكن إيجاد نواقل فيروسية ذات انحياز للجسم المخطط يمكنها تحريض إنتاج الدوبامين واستقلابه. وإن نتائج التجارب الجينية على الحيوانات (القوارض والرئيسيات) واعدة. وإن دراسة الأشقاء الذين لديهم داء باركنسون قد يظهر مواقع جينية مثيرة للاهتمام.

الفصل 122

# الاضطرابات التطورية والاضطرابات الجلدية العصبية

تكشف CT و MRI العديد من الاضطرابات الولادية والتطورية والتي كانت غير مميزة. إن الكيسات تحت العنكبوتية وعدم التناظر البطيني بالإضافة إلى عدد من التشوهات الصغيرة وتشوهات موصوفة هنا ليس لها أعراض عادة ولا تحتاج أي علاج

## تشوهات النخاع الشوكي

إن الشذوذات التطورية لأجسام الفقرات شائعة وقد ينجم عنها ألم وأعراض عصبية إذا أدت إلى جنف أو تغيرات تنكسية سريعة في النخاع الشوكي. وإن العجز العصبي محتمل إذا كان هناك تشوه نخاعي مرافق أو إذا ضغطت البنى العصبية أو غيرت جريان السائل الدماغي الشوكي.

## تشوهات كياري

إن تشوه كياري I يعرف بأنه هجرة اللوزات المخيخية أكثر من 5 ملم تحت الثقبة الكبرى. وهو عادة لا عرضي ولكنه أحياناً يسبب صداعاً يسوء بالكبس أو السعال أو يسبب اعتلال أعصاب قحفية سفلية أو رأرأة للأسفل أو رنح أو فقدان حسّي. وهذا التشوه خلقي لكن الأعراض تظهر في العقد الثالث أو بعده.

كياري II (يدعى أيضاً تشوه أرنولد كياري) يتميز بامتداد المخيخ وأسفل جذع الدماغ عبر الثقبة الكبرى ويتواجد عادة قيلة شوكية سحائية واستسقاء دماغي. وأن اعتلال وظيفة جذع الدماغ قد تجم عن التشوه أو ضغط البنى العصبية. العلاج جراحي بإصلاح القيلة الشوكية السحائية وعلاج الاستسقاء وإزالة الضغط العظمي الرقبي.

## النخاع الشوكي المشدود

وهنا يكون الخيط الانتهائي مشوهاً وينجم عنه إما نقص في الصعود الطبيعي للمخروط النخاعي إلى مستوى الفقرة ق1 أو اضطراب استقلابي أو إقفاري في ذيل النخاع الشوكي تشوهات النخاع المرافقة شائعة الحدوث مثل انشطار النخاع الشوكي (الحبل المشطور) أو ورم شحمي شوكي أو جيوب جلدية أو الورم الشحمي الليفي للخيط الانتهائي. ويشكو المرضى من اضطرابات في المثانة. واضطرابات جنسية وضعف بالأطراف السفلية وتشنج وتتظاهر الأعراض بشكل نموذجي في الطفولة أو المراهقة ويحدث فرط أشعار بؤري وأورام وعائية و وحمات في الجلد فوق العمود القطني. ويعتمد العلاج على تحرير النخاع المشدود جراحياً.

## تكهف النخاع الاستسقائي

وهنا تكون القناة المركزية للنخاع الشوكي (استسقاء النخاع) ومادة النخاع الشوكي (تكهف النخاع) أو جذع الدماغ (تكهف البصلة) ممتدة نتيجة وجود سائل خاضع لضغط وتبدأ أعراض تكهف النخاع الاستسقائي في سن المراهقة المتأخرة أو سن البلوغ الباكر وتتناوب مع فترات طويلة من الكمون. والتكهف يصيب غالباً الحبل الشوكي الرقبي. ويشكو المريض من ضعف غير متناظر وضمور ونقص المنعكسات في اليدين والساعدين وفقدان حسي تفارقي (اضطراب حس الألم والحرور وبقاء حس اللمس السطحي والعميق) في العنق والذراع والجزء العلوي من الجذع وزيادة في المقوية العضلية والمنعكسات في الساقين. وقد يؤدي الامتداد إلى البصلة إلى رأرأة واعتلال أعصاب قحفية سفلية. وقد يحدث التكهف بعد 20 سنة أو أكثر من رض النخاع. يوضع التشخيص بـ MRI والذي يظهر آفات الوصل القحفي الرقبي المرافقة أو الأورام. يوجه العلاج إلى سبب التكهف. في مرضى تشوه كياري II فإن المفاغرة المناسبة للبطينات الجانبية قد تؤدي إلى انخفاض التكهف. ويعالج التكهف النخاعي الاستسقائي الناجم عن الأورام النخاعية جراحياً. تكتشف أحياناً بالصدفة مساحات بؤرية من التوسع الخفيف (2-3 ملم) للقناة المركزية للحبل الشوكي إنذارها جيد بدون علاج.

## تشوهات تطور القشر

وتنجم هذه الحالة عن الإنتان داخل الرحم أو نقص التروية داخل الرحم والطفرات المورثية. وعندما تصاب مناطق صغيرة من الدماغ يحدث صرع عند المرضى بشكل وصفي في العقد الأول أو الثاني كما يعاني المرضى من اضطراب وظيفي عصبي سكوني صغير لكن الذكاء طبيعي. أما المرضى ذوي الإصابة الأوسع للدماغ يحدث لديهم تخلف عقلي

الجدول 122-1. تشوهات التطور القشري للجملة العصبية المركزية

| التشوه | المظاهر السريرية | السبب | العلاج |
|---|---|---|---|
| عسر التصنع القشري البؤري | الصرع (عادة) تأخر تطور (في الحالات الشديدة) | متعدد | التحكم بالنوبات* |
| ملوسة الدماغ (نعومة الدماغ) | الصرع | المورثات: 17q 13.3 Xq22 | عادة غير مرض |
| توضع نسيج شريطي في مكان غير طبيعي | الإناث >الذكور، صرع، تأخر تطور مختلف | Xq22 | التحكم بالنوبات* |
| تغير المواضع العقدي تحت السيسائي | الذكور>الإناث، صرع/ تأخر تطور مختلف | Xq28 | التحكم بالنوبات* |
| اعتلال الدماغ الفصامي ضيق التلافيف المتعدد | اعتلال جملة عصبية مركزية شديد، صرع | متعدد | التحكم بالنوبات* |

*معالجة النوبات بالأدوية غالباً غير نافع، الاستئصال الجراحي لمنشأ النوبات قد يكون شافياً.

واضطراب وظيفي عصبي شديد بالإضافة إلى الصرع. يوضع التشخيص بـ MRI والجدول (122-1) يدرج التشوهات الشائعة.

## الاضطرابات الجلدية العصبية والتطورية

المتلازمات الجلدية العصبية ولادية وعادة موروثة وتتميز بأذيات تصيب الجملة العصبية والجلد. وتسمى عادة phacoma (من الكلمة الإغريقية phacoma والتي تعني العلامة الولادية) وقد تم وصف أكثر من 40 متلازمة وأكثرها أهمية الورم الليفي العصبي (نمط1و2) والتصلب الحدبي ومتلازمة سترج ويبر- داء فون- هيبل- ليندو.

### الورم الليفي العصبي نمط1 NF1

وهو اضطراب تقليدي وصف من قبل VON-Recklinghousen مع نسبة حدوث 1 لكل 3000 ولادة. والانتقال سائد جسمي لكن نصف الحالات فرادية، ويسبب NF1 العديد من أورام CN2 والجلد. ففي الجلد أورام ليفية عصبية والأورام الليفية العصبية الضفيرية وفي CNS الورم الدبقي للعصب البصري والأورام السحائية وأورام الخلايا النجمية في الدماغ والنخاع الشوكي. وتتوضع مورثة NF1 على الذراع الطويل للصبغي 17 وتشفر بروتين يسمى Nevrofibromin (بروتين مثبط للورم). وإن الطفرة المرضية على مورثة NF1 تشاهد في حوالي 75٪ من الحالات السريرية ولكن لا يوجد أي ارتباط بين النمط المورثي الخاص والنمط الشكلي على الرغم من أن NF1 هو مرض خلقي فإن معظم التظاهرات تظهر في الطفولة والبلوغ. وتتضمن معايير التشخيص اثنان أو أكثر ممايلي: (1) ست أو أكثر من بقع قهوة بحليب أكبر من 5مم عند مرضى ما قبل البلوغ وأكثر من 15 ملم عند مرضى بعد البلوغ. (2) اثنان أو أكثر من الأورام الليفية العصبية من أي نمط أو ورم ليفي عصبي ضفيري واحد. (3) نمش جلدي مغبني أو إبطي. (4) عسر تصنع العظم الوتدي. (5) ورم دبقي بصري. (6) عقيدات Lisch . (7) قصة عائلية لـ NF1. ويعتمد التشخيص على المعايير السريرية مدعومة بالموجودات العصبية الشعاعية. ومن التظاهرات الأخرى تأخر التطور والصرع. ومن المضاعفات المهمة الجنف وأورام ليفية عصبية هضمية وورم القواتم تضيق الشريان الكلوي ومعظم المرضى لا يحتاجون للعلاج. قد تكون الأورام الليفية العصبية تحت الجلد مؤلمة ويمكن استئصالها جراحياً. والعديد من الأورام داخل النخاع وداخل القحف سليمة وتعالج جراحياً. والاستشارة الوراثية يجب إجراؤها لكل المرضى وأفراد العائلة عند حدوث NF1 . والعديد من الطفرات الجديدة حدثت عند تشكل الأعراس لأب غير مصاب، وإن ذرية الآباء الذين لديهم طفرات جديدة لديهم خطورة لحدوث المرض.

### الورم الليفي العصبي نمط2 NF2

ويدعى أيضاً الورم الليفي العصبي المركزي ومثل NF1 ينتقل بصفة جسمية سائدة. وهو أقل حدوثاً من NF1 (حوالي 1 من 150 ألف نسمة) وإن التظاهرة الشائعة لـ NF1 هي شوانوم العصب الثامن ثنائي الجانب. وعلى أي حال فإن الأورام السحائية المتعددة والشوانومات الأخرى المتعددة شائعة أيضاً. وتتوضع مورثة NF2 على الذراع الطويل للصبغي 22. وإن نتاج المورثة (Mcvlin) هو بروتين خلوي هيكلي. وتوجد الآفات الجلدية في حوالي 30٪ من مرضى NF2 ولكن التشخيص يعتمد على المعايير التالية: (1) أورام العصب القحفي VIII ثنائية الجانب والمكتشفة بـ MRI (2) إصابة شخص في العائلة بـ NF2 أو آفات العصب VIII وحيدة الجانب(ورم ليفي عصبي. ورم سحائي. شوانوم). (3) تكثفات عدسية تحت المحفظة الخلفية شبابية. وتبدأ الأعراض بين العقد الثاني والرابع. ويستطب عادة العلاج الجراحي للشوانوم والسحاؤوم. والكشف المبكر مهم لنجاح العلاج في أورام العصب الثامن ويجب فحص أفراد العائلة بشكل دوري بالفحوص السمعية وMRI

### التصلب الحدبي TSC

يسبب TSC أورام عابية تصيب عدة أعضاء بدرجات مختلفة خلال سير المرض والانتقال جسمي سائد ولكن الحالات الفرادية شائعة بسبب الطفرات العفوية، وإن نسبة الحدوث 1 لكل 10 آلاف إلى 50 ألف. يصيب TSC النسج من طبقات جنينية مختلفة، فالآفات الجلدية تتضمن أورام غدية زهمية، بقع جلدية ناقصة الصباغ (بقع

ورقة الرماد) بقع shagreen. أورام ليفية تحت ظفرية. أما الآفات الحشوية فتتضمن أورام كلوية وقلبية. وتتضمن آفات CNS أورام عابية في القشر وجدران البطين وأورام الخلايا العرطلة تحت السيسائية. وهناك على الأقل ثلاثة مواقع مورثية لـ TCS. ففي TSC-1 يتوضع الشذوذ على الصبغي 9q34 ولكن طبيعة المورثة ما زالت غير واضحة. وفي tsc-2 يتوضع الشذوذ على الصبغي 16p وهذه المورثة تشفر Tuberin وهو بروتين مفعل للغوانيزين ثلاثي الفوسفات. وإن الأسباب الوراثية غير المتعلقة بهذين الموضعين تحدث أيضاً.

الثلاثي السريري المشخص للمرض هو اضطرابات ذهنية وصرع وآفات جلدية. وأن تصوير CNS شعاعياً يظهر عقيدات متعددة تحت سيسائية متكلسة بالإضافة إلى الحديبات القشرية وتحدث الأورام العابية الشبكية في نصف المرضى والتشخيص عادة سريري مع إثبات الأورام العابية بالدراسات الشعاعية ويوجه العلاج للسيطرة على الصرع وإصلاح الاستسقاء وإن الدراسة القلبية وتقييم الكلى بالأمواج فوق الصوتية قد تكون مستطبة عند بعض المرضى.

## متلازمة سترج ويبر

عادة فرادية بدون نمط وراثي محدد. ونسبة حدوثه وانتشاره غير معروفة تحدث في أقل من 1 لكل 120 ألف ولادة. وعادة تتضمن التظاهرات السريرية وحمات وعائية وجهية (لونها أحمر نبيذي) وصرع واضطرابات إدراكية. وبشكل أقل شيوعاً الخزل الشقي أو الشلل الشقي أو العمى الشقي أو الزرق. وإن وجود الآفات الوجهية يقترح وجود أورام وعائية وريدية في الأم الحنون. معظم المرضى لديهم صرع ويوضع التشخيص عادة عن طريق الوحمات الوجهية والإثبات الشعاعي للإمراضيات داخل القحف (تكلسات قشرية مخية موافقة بالجهة) والعلاج هو علاج الصرع المرافق. وإذا لم توقف مضادات الصرع النوبات الصرعية فالاستئصال الجراحي لمنشأ الصرع ناجح عادة.

## داء فون ـ هيبل ـ ليندو (الأورام الوعائية لـ CNS)

وهو اضطراب سائد جسمي ينجم عن اضطراب المورثة المثبطة للورم على الصبغي 3q25q26 ويتميز بالأورام العابية الشبكية. والأورام الأرومية الوعائية للحبل الشوكي والدماغ وأورام الكلية الخبيثة وورم القواتم والأورام الوعائية للكبد والكلية وكيسات البنكرياس والكلية والكبد والبربخ. ويصاب كلا الجنسين بشكل متساو. ويوضع التشخيص إذا كان لدى المريض أكثر من ورم أرومي وعائي واحد في CNS أو ورم وعائي واحد مع تظاهرة حشوية للمرض أو تظاهرة واحدة للمرض مع قصة عائلية إيجابية. وتبدأ الأعراض نموذجياً خلال العقدين الثالث أو الرابع. وإن التهاب الشبكية مع نتحات ونزوفات وانفصال الشبكية تسبق عادة الشكاوى المخيخية، وينجم الصداع والدوار والإقياء عن أورام المخيخ. والموجودات المخيخية مثل عدم التناسق وخلل القياس والرنح شائعة.

يعالج انفصال الشبكية والأورام بالليزر وتعالج أورام الدماغ وأورام الخلية الكلوية وورم القواتم و أورام البربخ جراحياً. ويمكن علاج أورام CNS الصغيرة عن طريق Gammaknife. وإن التقييم الباكر والدراسات الشعاعية المتكررة مستطبة بمجرد وضع التشخيص ويجب تقييم الأشخاص ذوي الخطورة العالية.

# الفصل 123

# الأمراض الوعائية الدماغية

إن عبارة المرض الوعائي الدماغي تشير إلى اضطرابات الجهاز الدوراني الشرياني أو الوريدي في الجهاز العصبي المركزي. وإن عبارة السكتة الدماغية (Stroke) تستخدم عندما تبدأ الأعراض فجأة كنتيجة إما لعدم كفاية الجريان الدموي (سكتة إقفارية) أو للنزف ضمن الدماغ (النزف البارانشيمي) أو الفراغات المحيطة بالمسافة تحت العنكبوتية (النزف تحت العنكبوت) وحوالي 80٪ من السكتات ناجمة عن نقص تروية الأعضاء. وإن السكتة الإقفارية البؤرية تنجم عن انسداد خثري أو صمي لشريان كبير بينما السكتة الإقفارية المعممة تنجم عادة عن عدم كفاية التروية الدماغية مثل ما يحدث بعد توقف القلب أو الرجفان البطيني ونادراً ما تنجم السكتة عن نقص الأكسجة الدماغية المعزول (مثل ما يحدث في حال التسمم بأول أكسيد الكربون والاختناق).

## الوبائيات

مازالت السكتات السبب الطبي الثالث المؤدي للوفاة وثاني أشيع سبب للمراضة في الدول المتقدمة منذ 1990. حدد معدل حدوثها في الولايات المتحدة بـ 1.5٪ سنوياً وحوالي 0.5-1 لكل ألف شخص مشكلة لما يقدر بـ 1 لكل 15 وفاة. ومن المعتقد به أن الانخفاض الثابت هو نتيجة لتطور الصحة العامة ومترافق مع نقصان وفيات الآفات القلبية الوعائية والسيطرة الجيدة على ارتفاع الضغط وعوامل الخطورة الأخرى (الجدول 123-1) ونسبة إصابة الذكور والإناث متماثلة ومعدل الوفيات عند السود أعلى من البيض.

وبالرغم من أن سبب انخفاض معدل حدوث السكتات مازال غير واضح فإن الفهم الأكبر لأهمية السيطرة على عوامل الخطورة في الوقاية من السكتات قد يكون مسؤولاً عن ذلك. وإن النجاح في تدبير ارتفاع الضغط الشرياني وإنقاص عادة التدخين عوامل مهمة في إنقاص نسبة الحدوث بالإضافة إلى ذلك فإن زيادة وعي الناس للأعراض المنذرة بالسكتة مثل هجمة دماغية (مشابهة للألم الصدري الذي ينذر بأزمة قلبية) قد أعطت البداية لتحسس الوقاية الأولية من السكتات.

## لمحة تشريحية

يروى الدماغ بزوجين من الشرايين الكبيرة السباتي (الدوران الأمامي) والفقري (الدوران الخلفي) الشكل (123-1).

### الدوران الأمامي

يتفرع الشريان السباتي المشترك إلى فرع ظاهر وفرع باطن في مستوى الغضروف الدرقي في العنق. يدخل الشريان السباتي الباطن ICA القحف عبر القناة السباتية ويعبر الجيب الكهفي ويسمى سيفون السباتي ويعطي الفروع التالية: العيني والمشيمي الأمامي والشريان الوصلي الخلفي قبل أن يتفرع إلى الشريان المخي الأمامي ACA والشريان المخي الخلفي MCA. يروي ACA الوجوه الأنسية لنصفي الكرة المخية ويروي MCA الوجه الوحشي (المحدب) بالإضافة إلى معظم النوى القاعدية والمادة البيضاء تحت القشرية.

### الدوران الخلفي

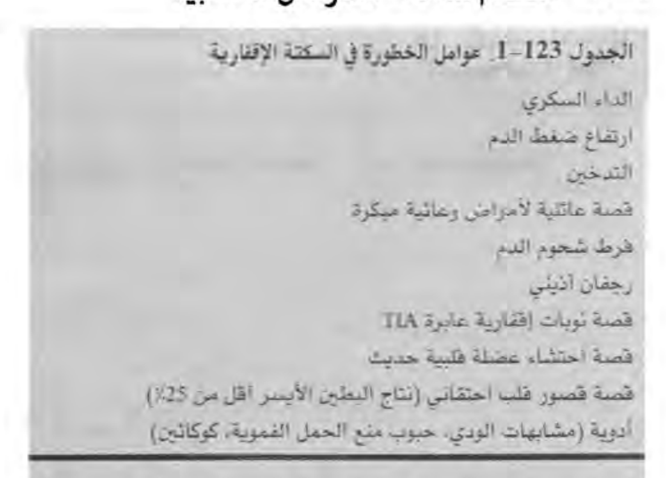
تصعد الشرايين الفقرية (VAS) للأعلى ضمن النواتئ المعترضة للفقرات الرقبية ويعطي الشريان الفقري داخل القحف فرعاً ليشكل الشريان النخاعي الأمامي بالإضافة إلى الشرايين المخيخية الخلفية السفلية PICAs قبل أن يتحد الشريانان ليشكلا القاعدي BA في الوصل الجسري البصلي. يروي BA المخيخ بواسطة الشريان المخيخي الأمامي السفلي AICA والشريان المخيخي العلوي SCA قبل تفرعه إلى الشريان المخي الخلفي PCAs في مستوى الوصل الجسر - دماغ متوسط.

### حلقة ويلس

تتشكل حلقة ويلس في قاعدة الدماغ باتحاد كلا ACAs بواسطة الشريان الوصلي الأمامي واتحاد ICA مع PCA بواسطة الشريان الوصلي الخلفي (الشكل 123-1) وهذا يؤكد وجود اتصال بين الدورانين الأماميين بالإضافة إلى الاتصال بين الدوران الأمامي والخلفي في كل جانب. والتشوهات الخلقية لحلقة ويلس شائعة وتتضمن نقص التصنع أو انسداد الشريان الوصلي الخلفي أو ACA. وهذا قد ينقص التروية الدموية المعيضة في حال انسداد وعاء مجاور.

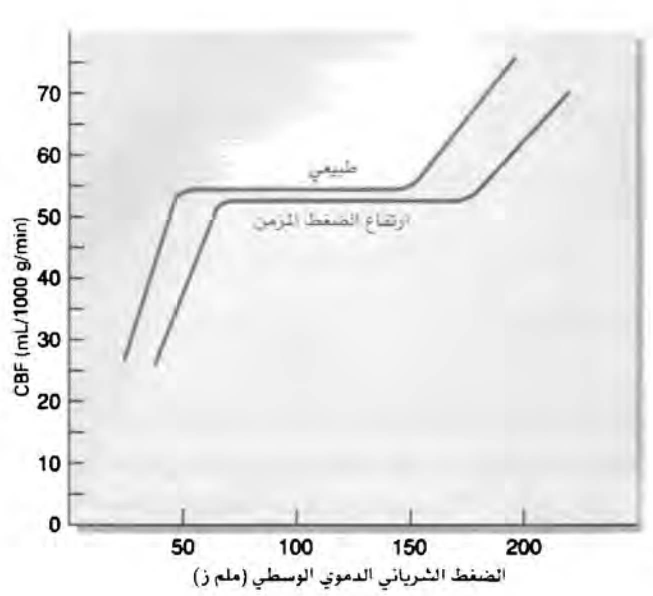
## الفيزيولوجية

بخلاف أنسجة الجسم الأخرى فإن الدماغ لديه القليل من مخازن الطاقة ولكنه يعتمد على حجم وكمية الجريان الدموي الدماغي CBF لتأمين متطلباته من الطاقة. ويبلغ CBF حوالي 60 ملغ/100 غ من نسيج الدماغ في الدقيقة. وهناك جهاز معقد من السبل العصبية ينظم



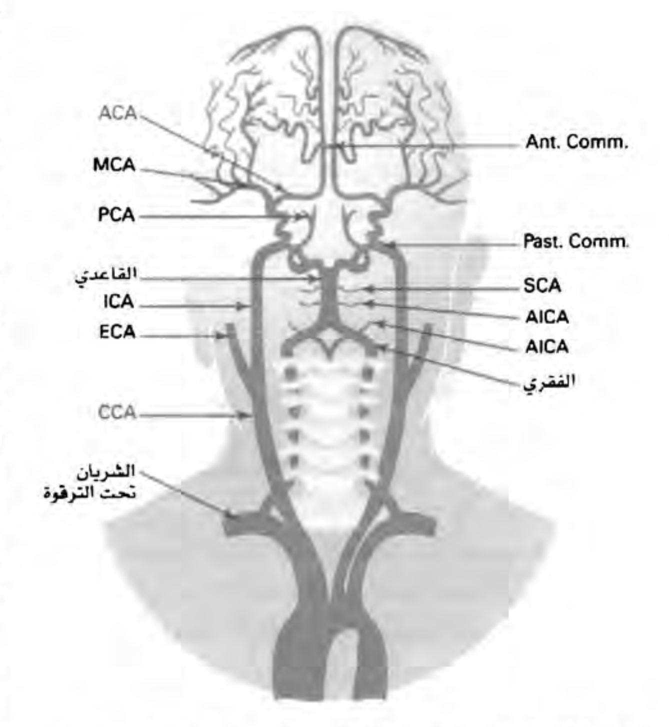
| الجدول 123-1. عوامل الخطورة في السكتة الإقفارية |
| --- |
| الداء السكري |
| ارتفاع ضغط الدم |
| التدخين |
| قصة عائلية لأمراض وعائية مبكرة |
| فرط شحوم الدم |
| رجفان أذيني |
| قصة نوبات إقفارية عابرة TIA |
| قصة احتشاء عضلة قلبية حديث |
| قصة قصور قلب احتقاني (نتاج البطين الأيسر أقل من 25%) |
| أدوية (مشابهات الودي، حبوب منع الحمل الفموية، كوكائين) |

CBF في عملية تسمى التنظيم الذاتي والذي يساهم في الحفاظ على CBF في مستويات ثابتة بغض النظر عن التموج الكبير في ضغط الإرواء (الشكل 123-2). ويظل CBF ثابتاً نسبياً عندما يكون الضغط الشرياني الوسطي بين 50-150 مم زئبقي. وفي حالة ارتفاع التوتر الشرياني الجهازي المزمن يرتفع كل من المستوى الأعلى والأدنى




**الشكل 123-2.** التنظيم الذاتي للجريان الدماغي استجابة للتغيرات في الضغط الشرياني الوسطي في مرضى طبيعيي الضغط وأيضاً في ارتفاع الضغط الشرياني المزمن. لاحظ انحراف المنحنى باتجاه الضغوط الوسطية العليا في ارتفاع التوتر المزمن.

للتنظيم الذاتي مما يشير إلى زيادة تحمل ارتفاع التوتر الشرياني ولكن تزداد الحساسية لتأثيرات انخفاض الضغط.




**الشكل 123-1.** منظر جبهي للتروية الشريانية الدماغية داخل القحف وخارج القحف. الأوعية المشكلة لحلقة ويلس موضحة أيضاً. a: شريان. ACA: الشريان المخي الأمامي. AICA: الشريان المخيخي السفلي الأمامي. Ant. Comm. الشريان الوصلي الأمامي. CCA: الشريان السباتي المشترك. ECA: الشريان السباتي الظاهر. ICA: الشريان السباتي الباطن. MCA: الشريان المخي المتوسط. PCA: الشريان المخي الخلفي. PICA: الشريان المخيخي السفلي الخلفي. Past comm: الشريان الوصلي الخلفي. SCA: الشريان المخيخي العلوي.

# السكتة الإقفارية

## الآلية المرضية

قد ينجم نقص التروية الدماغية عن انسداد صمي أو خثري لوعاء كبير مما ينقص الجريان الدموي للمنطقة المرواة به أو قد يكون نتيجة لنقص التروية الجهازية. ويؤدي نقص التروية الدماغية المديد إلى احتشاء دماغي والذي يتميز نسيجياً بتنخر النورونات والخلايا الدبقية والخلايا البطانية. ويصنف الاحتشاء الدماغي إلى شاحب (فقر دم) أو نزفي (في مناطق التنخر البطاني) وإن المنطقة الانتقالية بين المنطقة المرواة بشكل طبيعي ومنطقة الاحتشاء هي حافة فيها نقص تروية متوسط وتعرف بـ ischemic penumbra وهي المنطقة الهدف للعديد من العوامل العصبية الواقية المكتشفة والتي تدرس حالياً.

وينجم نقص التروية الدماغية الشامل عادة عن توقف القلب أو الرجفان البطيني. وبعض أنواع العصبونات حساسة لنقص التروية الشامل العابر وخاصة عصبونات حصان البحر وخلايا بوركنجي المخيخية والطبقات العميقة من القشر الدماغي (محرضة ما يسمى النخر الصفائحي) ويؤدي نقص الأكسجين الصرف إلى اضطراب وظيفة الدماغ (يتظاهر سريرياً بالوسن والتخليط الذهني) ولكنه نادراً ما يسبب أذية دماغية غير عكوسة ما لم يترافق مع عوامل أخرى مثل نقص سكر الدم. فعندما تتعرض النورونات لنقص التروية تحدث مجموعة من التغيرات الكيميا حيوية. الأغشية بين الخلوية لا تستطيع الحفاظ على الممال الشاردي مما يؤدي إلى زيادة تركيز $Ca^{++}$ داخل الخلايا وتوقف وظيفة المتقدرات. وإن تفعيل الليباز الغشائي يؤدي

سلامة الغشاء الخلوي ويؤدي إلى تحرير الوسائط العصبية المحرضة والتي بدورها قد تفاقم الأذية النسيجية أكثر. وإذا تمت إعادة الجريان الدموي خلال 15 دقيقة فإن تأثيرات هذه الأحداث قد تكون عكوسة.

## الوذمة الدماغية

قد تكون داخل خلوية (انسمام خلوي) أو خلالية (وعائية المنشأ). تتطور الوذمة داخل الخلوية سريعاً في العصبونات ناقصة التروية حيث تصاب المضخات الشاردية المعتمدة على الطاقة بالقصور. بينما تحدث الوذمة وعائية المنشأ كنتيجة لأذية الخلايا البطانية مخربة الحاجز الوعائي الدماغي وسامحة للجزيئات الضخمة مثل بروتينات المصورة بالدخول للمسافة الخلالية. وتتراكم السوائل على مدى 3-5 أيام بعد السكتة الإقفارية وتستطيع أن تزيد المحتوى المائي الدماغي بمقدار 10٪ وهذه الزيادة الكبيرة في الحجم قد تؤدي إلى التفتق عبر الخيمة والموت.

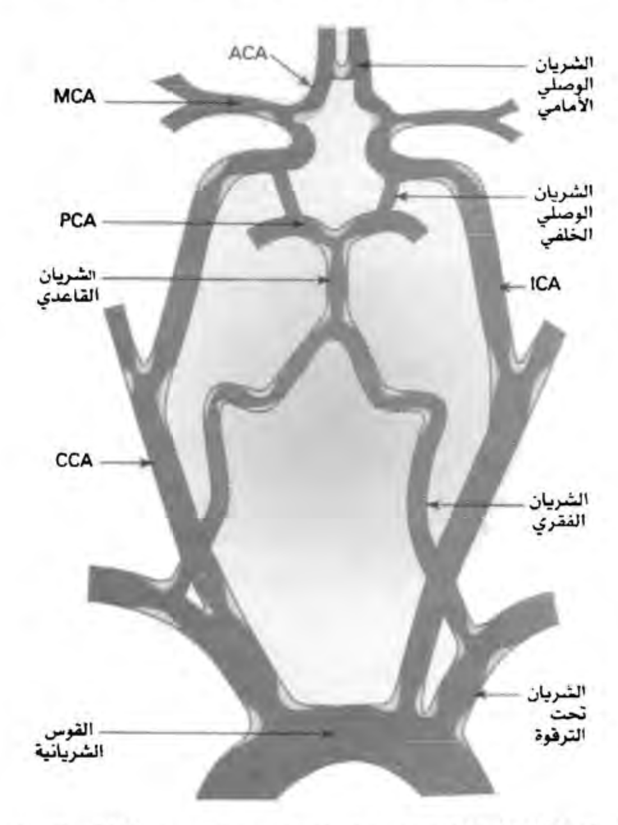
## الأسباب

يدرج (الجدول 123-2) الأسباب الرئيسية لنقص التروية الدماغية الحاد. ويشكل التصلب العصيدي للأوعية المخية حوالي ثلثي حالات السكتات إما عن طريق إطلاق اللويحات الصمية إلى الأوعية البعيدة (صمة شريانية . شريانية) وعن طريق الخثار في المكان. وهناك مواقع محددة للأوعية المخية أكثر تأهباً لتطوير اللويحات العصيدية (الشكل



الجدول 123-2. أسباب نقص التروية المخية

| الجدول 123-2. أسباب نقص التروية المخية |
|---|
| **الأسباب البؤرية** |
| *الشذوذات الجدارية* |
| العصيدة الشريانية |
| التهاب الأوعية |
| التشنج الوعائي (الشقيقة، النزف تحت العنكبوت) |
| الانضغاط (بورم أو أم دم) |
| عسر تصنع عضلي ليفي داء Moyamoya |
| التسلخ (العفوي أو الرضي) |
| *الصمات* |
| . وهي إما (رجفان أذيني، خثار جداري، مخاطوم، تبتات صمامية) |
| . شريان . شريان |
| . شحمية |
| . هوائية |
| . عجائبية |
| *دموية المنشأ* |
| فرط الخثار |
| فقر الدم المنجلي |
| بيلة الهوموسيستئين |
| الأضداد المضادة للفوسفوليبيد (مضادات التخثر الذئبية، الأضداد المضادة للكارديوليين) |
| عوز البروتين C أو S |
| **الأسباب الشاملة** |
| *نقص التروية* |
| توقف القلب |
| رجفان بطيني |




**الشكل 123-3.** الأمكنة المؤهبة لتشكل اللويحة العصيدية. ACA= الشريان المخي الأمامي. CCA= الشريان السباتي المشترك. ICA الشريان السباتي الباطن. MCA= الشريان المخي الأوسط. PCA= الشريان المخي الخلفي.

123-3) أما الصمة قلبية المنشأ فتشكل معظم حالات الثلث المتبقي للسكتات الإقفارية. وتنشأ في معظم الأحيان من الرجفان الأذيني وإن كلاً من الخثرات الجدارية والتبتات الصمامية والورم المخاطي الأذيني هي مصادر ممكنة للصمات أيضاً. وكذلك يوجد الصمات العجائبية (وهي صمة وريدية المنشأ عبرت من خلال الفتحة البطينية المتبقية).

وهناك حالات خاصة تعرض صغار السن للسكتات (الجدول 123-3).

## نقص التروية الدماغية

## العابر (النشبة) TIA

يعرف TIA بأنه اضطراب عصبي عابر ناجم عن نقص الجريان الدموي يستمر أقل من 24 ساعة ويتبعه شفاء وظيفي كامل ومعظم الحالات تشفى خلال ساعة واحدة أما الآفات التي تستمر لفترة أطول يجب أن تنبه للبحث أكثر وتشير السكتة الكاملة إلى أن الاحتشاء قد حدث وفي معظم الحالات يحدث الاضطراب السريري الأعظمي مع بداية الأعراض مع شفاء متغاير على مدى الزمن الذي يليه وتلعب عدة عوامل دوراً في تطور الأعراض (يشار إليها عادة بالسكتة في طور الحدوث) وتتضمن توالد الخثرة أو تطور الوذمة الدماغية والنزف في

**الجدول 123–3. أسباب السكتة عند صغار البالغين**

- الشقيقة
  - التسلخ الشرياني
  - الأدوية (كوكائين، هيروئين، حبوب منع الحمل الضموية).
  - التصلب العصيدي الباكر (بيلة الهوموسيستئين، فرط شحوم الدم)
  - الاعتلال الوعائي ما بعد الولادة.
- عوامل قلبية
  - فتحة بين الأذينتين
  - بقاء الفتحة البيضية
  - انسدال الصمام التاجي
  - التهاب الشغاف
- عوامل دموية
  - حالات عوزية (مضاد ترومبين III، بروتين C وS)
  - الخثار المنتشر داخل الأوعية -DIC
  - فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP
- عوامل إنتانية
  - ذئبة حمامية جهازية
  - التهاب الشريان العديد العقد
  - الإفرنجي العصبي
  - الغلوبوليميا البردية
- عوامل أخرى
  - عسر التصنع العضلي الليفي
  - داء Moyamoya.

مناطق الاحتشاء وإن الحالات الطبية المرافقة مثل انخفاض التوتر الشرياني والحمى وفرط سكر الدم ونقص الأكسجة قد تؤثر أيضاً بشكل عكسي على النتائج.

### النشبة الفجوية

الفجوة الدماغية هي احتشاء صغير عميق يصيب الفرع الثاقب من الشريان المخي الكبير. وتترافق الفجوة عادة مع ارتفاع الضغط الشرياني المزمن. وبالرغم من أنها تشاهد أحياناً في مرضى الضغط الشرياني لديهم طبيعي وربما كنتيجة للعصيدة المجهرية في الشرايين الثاقبة وخاصة في النوى القاعدية والمهاد والمادة البيضاء وفي المحفظة الداخلية والجسر. ومن المحتمل أن المتلازمة السريرية الأكثر شيوعاً والناجمة عن السكتة الفجوية هي الخزل الحركي الصافي تنتج عن أذية المحفظة الداخلية وفي بعض المرضى الذين لديهم احتشاء فجوي وتتضمن الصورة السريرية الضعف والرنح وتعرف بالخزل الرنحي وقد تتوضع الأذية المسؤولة في المحفظة الداخلية أو الجسر.

### متلازمات جذع الدماغ

لقد تم وصف عدد من متلازمات جذع الدماغ الأخرى والتي هي عبارة عن اجتماع فالج شقي مقابل مع اضطراب وظيفة العصب القحفي ومنها متلازمة ويبر التي تنجم عن آفات الدماغ المتوسط وتترافق مع شلل العصب القحفي الثالث وضعف مقابل. ومتلازمة Cloude والتي تنجم عن آفات النواة الحمراء وتتألف من شلل عصب قحفي ثالث مع الرجفان الأحمر المقابل. وفي البصلة الجانبية تصيب المتلازمة الأعصاب IX وX ومتلازمة هورنر والرنح المخيخي وألم نصف الجسم المتصالب مع فقد الحرارة تعريف بمتلازمة wallenberg وتنجم المتلازمة الأخيرة في معظم الأحيان عن انسداد الشريان الفقري المرافق مما ينجم عنه إقفار مناطق تروية PTCA.

## المتلازمات الرئيسة للسكتة الدماغية

إن التظاهرات السريرية للسكتة الإقفارية ملخصة في (الجدول 123-4).

### الشريان السباتي الباطن

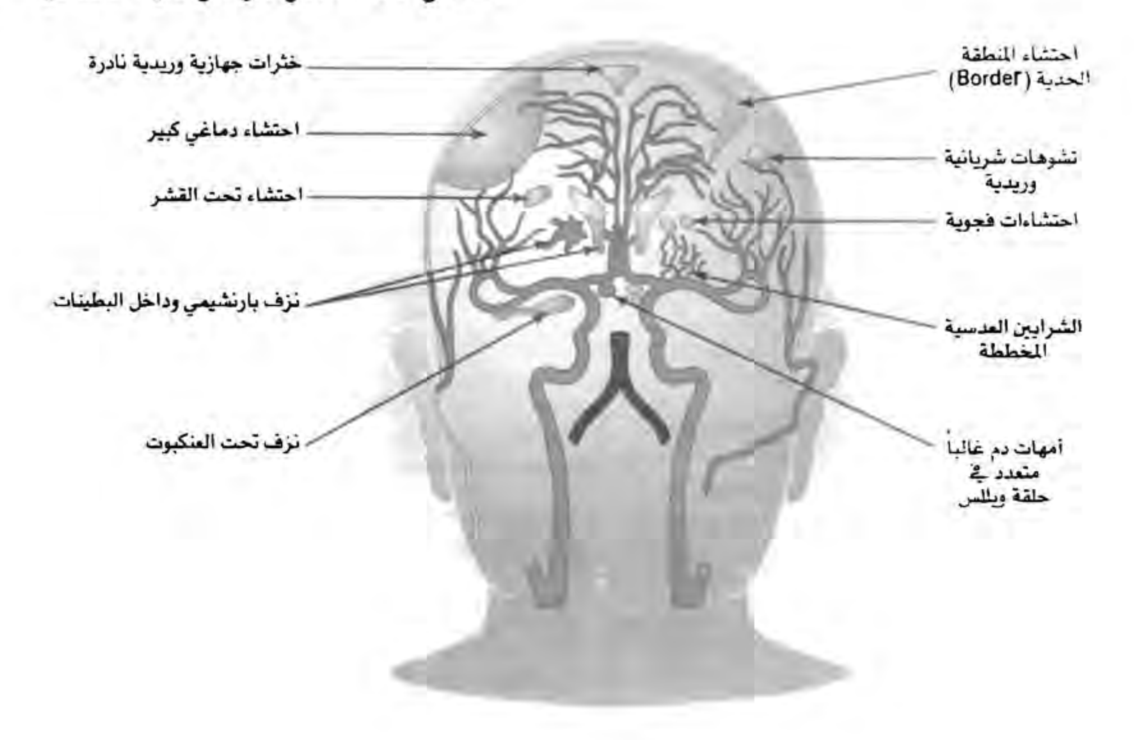
إن النشبات العابرة التي تتحدث في الدوران الأمامي. إما أن تصيب الشريان الشبكي أو توزعات MCA على الأغلب. وتتضمن أعراض إصابة الشريان الشبكي ذهاب البصر لعدة ثوان في عين واحدة أو العمى وحيد العين. والعلامات المميزة بتنظير الشبكية هي تواجد البقع الشريانية الانعكاسية والتي تمثل بللورات الكولسترول (لويحات Hollenhorst) التي انفصلت عن اللويحات الكولسترولية.

ويحدث في سياق وجود تضيق هام/تقرح في TCA (>75٪) وتشكل الصمات قلبية المنشأ النسبة الباقية ومن الأسباب الأخرى التي يجب أخذها بعين الاعتبار تسلخ الشريان العفوي أو الرضي وينجم عادة عن الانسداد الحاد لشريان ICA كان سابقاً مفتوحاً بشكل واسع شلل شقي مقابل.

**الجدول 123–4. التظاهرات السريرية للسكتة الإقفارية**

| الوعاء المسدود | العلامات السريرية |
|---|---|
| ICA | عمى موافق (أحياناً) متلازمة MCA |
| MCA | خزل شقي مقابل. فقدان حسي شقي (الوجه/الذراع >الساق) حبسة (المسيطر) عمه المرض (غير المسيطر) عمى شقي متوافق (أحياناً) |
| ACA | خزل شقي مقابل. فقدان حسي شقي (الساق > الذراع) اللا إرادة Abu lia (خاصة إن كانت ثنائية الجانب) |
| VA/PICA | فقدان حسي وجهي موافق، رنح شقي، رأرأة متلازمة هورنر |
| | فقدان حس الألم والحرور في الجهة المقابلة. عسرة بلع |
| SCA | رنح المشي، غثيان، دوار، رتة |
| BA | خزل رباعي، رتة، عسرة بلع، شفع وسن، نساوة |
| PCA | عمى شقي مقابل متوافق نساوة. فقدان حس |

ACA = شريان مخي أمامي AB = شريان قاعدي ICA = سباتي باطن.
MCA = شريان مخي متوسط PCA = شريان مخي خلفي PICA = مخيخي خلفي سفلي. SCA = شريان مخيخي علوي VA = شريان فقري.




الشكل 123–4. الأنماط الرئيسية للسكتات الدماغية.

وفقدان حسي نصفي وهذا يعكس إقفار مناطق تروية MCA ويرافق الصداع أحياناً انسداد ICA. ويعتمد امتداد الآفة على وجود الدوران المعاوض. وفي حالة انسداد ICA كان سابقاً متضيقاً بشدة قد تظهر بعض الاضطرابات الخفيفة أو لا تظهر بسبب وجود الدوران المعاوض الواسع وقد يسبب التضيق الشديد لـ ICA ثنائي الجانب أحياناً منطقة إقفارية حدية (Watershed) (بين MCA, ACA) في حال تواجد انخفاض ضغط جهازي مما يؤدي إلى متلازمة سريرية مميزة بضعف عضلي دان في الطرف (متلازمة man in-a barrel) وإن التعرف السريري على تضيق ICA أو انسداده قد يكون غير ممكن لأنه على الرغم من أن تواجد النفخة في زاوية الفك يشير إلى مرض وعائي خارج القحف هام فإنه لا يميز الشريان السباتي الظاهر عن الباطن.

## الشريان المخي الأمامي

بسبب انسداد ACA بعيداً عن الشريان الوصلي الأمامي ضعف وفقدان حس في الساق المقابلة وتتضمن التظاهرات السريرية الأخرى سلساً بولياً وفقد الإرادة Abulia وحالة من الصمت اللا حركي تعكس اضطراباً ثنائي الجانب في الفص الجبهي.

## الشريان المخي المتوسط

تشكل الصمات معظم حالات انسداد MCA وقد تكون الصمة قلبية المنشأ أو شريانية ـ شريانية من ICA خارج القحف وينجم عن انسداد الجذع الرئيسي لـ MCA شلل شقي مقابل وخدر شقي وعمى شقي متماثل مع تفضيل التحديق عكس جهة الشلل الشقي وتحدث الحبسة الشاملة في آفات نصف الكرة المخية المسيطر بينما يحدث عمه المرض في آفات نصف الكرة المخية غير المسيطر وأحياناً يسبب الانسداد الانتقائي للفروع العدسية المخططة من المنطقة الدانية من MCA احتشاءً محفظياً دون دليل على احتشاء قشري كنتيجة للامتلاء المعاوض من القسم البعيد من MCA وإن انسداد الفرع العلوي من MCA يسبب ضعفاً عضدياً وجهياً وحبسة تعبيرية تنجم عن آفات القشر المسيطر. أما الإهمال الحركي (يتميز بحركة غير متواصلة وعدم توجه مكاني) فينتج عن آفات القشر غير المسيطر وإن انسداد الفرع السفلي يسبب عادةً اضطراباً في الإدراك الحسي (عمه التجسيم) وأحياناً اضطراباً في الساحة البصرية. وتؤدي آفات نصف الكرة المخية المسيطر إلى حبسة طليقة (فيرنكيه).

## إقفار الشريان الفقري القاعدي

ويتميز بتراكب عدة أعراض مثل الدوار والشفع والرنح وأعراض حركية أو حسية ثنائية الجانب ونوبات تموجية من النعاس وتشير الومضانات أو اضطرابات الساحة البصرية العابرة إلى إقفار توزعات PCA. وإن تمييز الدوار الناجم عن الإقفار الفقري القاعدي عن الدوار التيهي قد يكون صعباً على الرغم من أن دوار الوضعة المعزول على الأغلب من منشأ تيهي.

## انسداد الشريان الفقري أو الشرياني القاعدي

إن انسداد هذه الشرايين وتفرعاتها (SCA,AICA, PICAs) يؤدي إلى متلازمات محددة (الجدول 123–4). وإن الاحتشاء المخيخي الحاد

الناجم عن انسداد أي من الأوعية الثلاثة المغذية له قد يؤدي إلى تورم هام في الحفرة الخلفية وانسداد البطين الرابع واستسقاء دماغي انسدادي ومثل هؤلاء المرضى يتطلبون مراقبة دقيقة وأحياناً تداخلاً جراحياً عصبياً.

ويؤدي انسداد BA إلى اعتلال شديد في وظيفة جذع الدماغ وهو قاتل عادة. إذا لم تصب البصلة قد تحدث مجموعة من المتلازمات بما فيها متلازمة المريض المحبوس حيث يكون لدى المريض شللاً رباعياً ويتواصل فقط بواسطة حركات العين العمودية.

## انسداد الشريان المخي الخلفي

يسبب انسداد القسم الداني من PCA خزلاً شقياً مقابلاً (ناجم عن أذية السويقة المخية) فقداناً حسياً شقياً (المهاد) نساوة (الفص الصدغي الأنسي) وعمى شقياً وقد تبقى الرؤية المركزية (اللطخية) سليمة بسبب الدوران المعاوض من MCA.

## الخثار الوريدي المخي

قد يحدث انسداد الجيب السهمي في حالات مختلفة غالباً في حالات فرط اللزوجة أو فرط الخثار. والحالة شائعة بشكل خاص في الحمل والصورة السريرية متباينة فقد يتظاهر المرضى بصداع ووذمة حليمة أو صرع. ويعتمد التشخيص عادة على الموجودات الشعاعية والاحتشاء النزفي ثنائي الجانب في التوزع جانب السهمي شائع الحدوث. ويظهر MRA (المرنان الوعائي) أو CT مع حقن عادة امتلاءً وريدياً معيباً.

# التشخيص

يجب أن يوجه تقييم مريض لديه سكتة دماغية محتملة للإجابة على السؤالين التاليين ما هي الآلية؟ (إقفار بؤري صمي أو خثري إقفار شامل ناجم عن نقص التروية أو نزفي) وأين تتوضع الآفة؟ وهناك بعض النقاط السريرية المفيدة والتي يمكن استخلاصها من القصة المرضية وتساعد في تحديد آلية السكتة ومنها وقت بدء الأعراض ومسارها الزمني وتطورها وإن نمط الفعالية وتواجد أعراض مرافقة (مثل الصداع والإقياء والغشي) مفيد أيضاً وكذلك تواجد أو غياب عوامل الخطورة.

يحدد الفحص السريري مكان الآفة بالإضافة إلى أنه يقدم أدلة على الآلية المرضية ومن المهم فحص الجهاز القلبي الوعائي الكامل وقياس الضغط الشرياني ونظم القلب أحياناً يظهر جس الشريان الوجهي انعكاس الجريان والذي يشير إلى انسداد ICA. ويكشف تنظير العين الصفيحات والصمات الكولسترولية بالإضافة إلى إعطاء معلومات عن إزمان وشدة ارتفاع التوتر الشرياني الجهازي وقد ترافق وذمة الحليمة الخثار الوريدي المخي ويجب إجراء الفحوص الدموية التي تتضمن التعداد الدموي الكامل وسرعة التثفل وعيار السكر والدراسة الخثارية ودراسة الشحوم وعند المرضى الشباب والمرضى الذين يعانون من خثار جيوب وريدية غير متوقع فإن البحث عن حالة فرط الخثار مهمجداً (الجدول 1123-3). وإن تصوير الدماغ بـ CT هو الفحص الأكثر مصداقية في تمييز السكتة الإقفارية عن النزف ولكنه محدود الأهمية في الحالات الحادة حيث 5٪ فقط من السكتات الإقفارية الحادة تظهر على CT في أول 12 ساعة ويمكن استخدام MRI للتأكد من الاحتشاء إذا بقي التشخيص مشكوكاً فيه.

ويمكن تقييم الدوران الأمامي عن طريق دوبلر الأمواج فوق الصوتية أو MRA ويترك التصوير الوعائي المخي لاستطبابات خاصة مثل تقييم التهاب أوعية دماغية محتمل وتسلخ السباتي وقبل استئصال بطانة السباتي.

# التشخيص التفريقي

يجب تفريق TIAs عن الحوادث الانتيابية الأخرى التي تصيب الجهاز العصبي. وفي حالات نادرة قد يعاني مرضى صداع الشقيقة من ضعف مقابل لجهة الصداع (شقيقة الشلل الشقي) وكذلك يمكن أن تتبع بعض النوبات الصرعية المعممة بالخزل الشقي العابر (شلل Todd).

وإن البدء الحاد للسكتة الدماغية غالباً يميزها عن آفات الدماغ الأخرى على الرغم من أن النزف في الورم البدئي أو الانتقالي قد يتظاهر بشكل يشبه السكتة وقد تترافق السكتة مع النوبة الصرعية وحوالي 10٪ من السكتات تترافق مع نوبات صرعية في وقت البدء. وكقاعدة عامة نادراً ما تتظاهر السكتات باضطراب وعي ما لم يكن هناك علامات أخرى لاعتلال وظيفة الدماغ.

# الوقاية الأولية من السكتات الدماغية

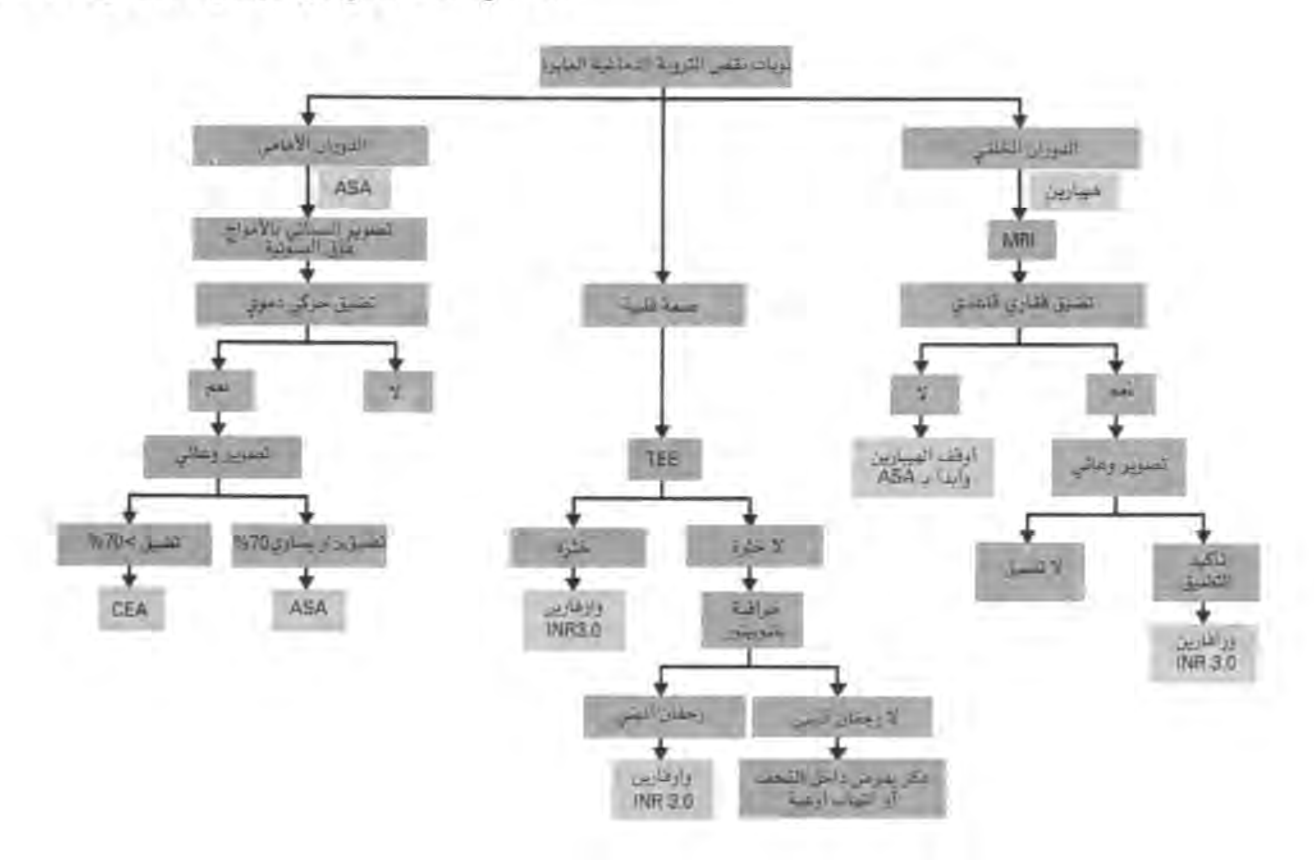
إن التعرف على عومل الخطورة والحد منها (الجدول 123-1) يتضمن معالجة ارتفاع التوتر الشرياني وإيقاف التدخين ومعالجة السكري وارتفاع شحوم الدم مسؤول بشكل كبير عن انخفاض نسبة حدوث السكتات الدماغية.

## الرجفان الأذيني:

إن الرجفان الأذيني وخاصة في سياق أمراض القلب الصمامية يزيد الخطورة السنوية للسكتات بمقدار 15 ضعف ويستطب عند هؤلاء المرضى استعمال مضادات التخثر مع الوارفارين لإيصال INR النسبة المعيارية الدولية إلى 2-3. وبالنسبة لمرضى الرجفان الأذيني بدون إصابة صمامية وليس لديهم عوامل خطورة أخرى للإصابة بالسكتة فيمكن معالجتهم بالأسبرين 325مغ/يوم وأما مرضى صمامات القلب الصنعية فيتطلبون معالجة مضادة للتخثر طويلة الأمد. ويجب ألا يعالج مرضى التهاب الشغاف الخمجي بالوارفارين بسبب خطورة النزف الدماغي.

## نوبة نقص التروية الدماغية العابر (الشكل 123-5)

إن حدوث TIA أو سكتة دماغية هو عامل خطورة هام لحالات السكتة المتكررة مع معدل خطورة حوالي 5٪ سنوياً بالرغم من أن الخطورة السنوية للسكتة بعد هجمة العمى العابر هي فقط حوالي 1-2٪،




**الشكل 123–5.** لوغارتمية علاج نقص التروية الدماغية العابر ASA TIAS=أسبرين. CEA= تقشير بطانة السباتي. INR=المعدل الطبيعي الدولي. MRA= تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي. TEE= إيكو عبر المري.

ويمكن الوقاية من الحوادث الثانوية بالمعالجة الواقية بمضادات الصفيحات مع الأسبرين أو التيكلوبيدين أو كلوبيد وغريل ويجب معالجة المرضى ذوي الخطورة العالية للصمة الخثرية قلبية المنشأ بالوارفارين والقبول في المشفى مهم إذا كانت النشبات ذات بداية حديثة ومتكررة ما لم يكن وضع تشخيص موثوق عن سبب هذه الحادثة ممكناً ويجب إجراء دراسات شعاعية (دوبلر أو MRA للعنق) ويوضع القرار بسرعة لعلاج المريض دوائياً أو جراحياً.

### تضيق السباتي

العلاج بمضادات الصفيحات فعال عند مرضى النفخات اللا عرضية أو إذا كان تضيق السباتي خارج القحف أقل من 60٪. أما بالنسبة لمرضى تضيق السباتي خارج القحف اكثر من 70٪ (مع أو بدون أعراض نقص تروية في التوزع الوعائي) فإن تقشير بطانة السباتي يقلل من خطر حدوث السكتة أما مرضى التضيق المتوسط (60–70٪) اللا عرضي فإن القرار بالعلاج الدوائي الأمثل أو الجراحة لكل حالة على حدا.

## علاج السكتة الدماغية الحادة

### المقاييس العامة

يجب البدء بمجموعة من الأعمال الطبية والتمريضية في حالة السكتة الحادة مع التأكيد بشكل خاص على إنقاص خطر المضاعفات الناجمة عن عدم الحركة مثل ذات الرئة والخثار الوريدي العميق وإنتان الطرق البولية كما أن البدء السريع بالعلاج الفيزيائي والمهني والكلامي والتقييم الدقيق للقدرة على البلع يقلل من المراضة ويجب المباشرة بالعلاج الحكيم لارتفاع التوتر الشرياني وفرط سكر الدم وإصلاح التجفاف وإن الوقاية والعلاج السريع لفرط الحرارة بخافضات الحرارة قد يقلل امتداد الخلل. وإن الكشف الباكر للأعراض الاكتئابية ما بعد السكتة هام خاصة لتحضير المرضى لإعادة التأهيل.

### استخدام مضادات التخثر

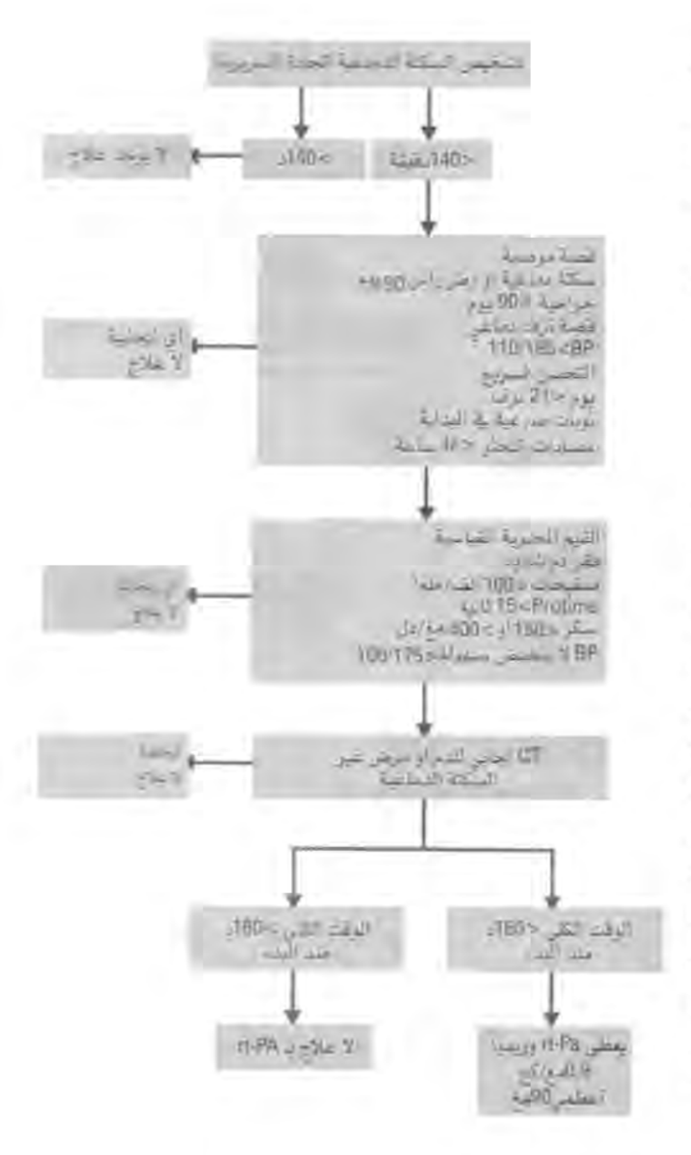
بالرغم من أن استعمال مضادات الصفيحات مازال العلاج الأمثل لمنع تكرر الصمة الخثرية في معظم مرضى السكتات الدماغية فإن استعمال مضادات التخثر قد يكون مناسباً لمرضى الرجفان الأذيني

وفي مرضى احتشاء العضلة القلبية الحديث وفي حالة الانتقال المحتمل للخثرة أو السكتة. ويعد CT القحف مهماً قبل استخدام الهيبارين لإثبات أو نفي النزف ضمن الدماغ أو تحت العنكبوت. وإن زمن البروترومبين القاعدي وزمن الترومبوبلاستين الجزئي وتعداد الصفيحات وفحوص حالات فرط الخثار يجب أن تتم دراستها قبل بدء العلاج. وجود قصة قرحة هضمية فعالة أو ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط (ضغط شرياني انقباضي يتجاوز باستمرار 200 ملم زئبق) تستبعد استخدم مضادات التخثر ما لم تكن الفائدة أكثر من الضرر.

## حالات الخثرة:

إن المرضى الذين يأتون خلال 3 ساعات من بدء السكتة الإقفارية يجب التفكير لديهم باستعمال (rt-PA) مفعل البلاسمينوجين من النمط النسيجي المؤشب وريدياً.

وإن التقييم الدقيق أساسي لتحديد فيما إذا كان المريض مرشحاً مناسباً للعلاج (الشكل 123-6) إن الخطورة (6٪ خطورة النزف العرضي داخل القحف) والفائدة (5٪ اضطراب في القدرة خفيف أو عدم وجود اضطراب خلال 3 أشهر مقارنة بـ 38٪ بدون rt-PA) يجب أن توضح بشكل جيد للمريض وعائلته حتى يوضع القرار بسرعة ويجب مراقبة الضغط الشرياني بدقة وتجنب مضادات التخثر والأسبرين لمدة 24 ساعة بعد إعطاء rt-PA وبالرغم من أن النتائج المبدئية واعدة فإن حل الخثرة داخل الشريان مازال قيد الدراسة كبديل علاجي وإن التطور المستقبلي للعلاج الحال للخثرة قد يكون علاجاً مترافقاً مع عوامل واقية عصبية (مثل معاكسات الغلوتامات) والتي قد تزيد النافذة الزمنية العلاجية إلى أكثر من 3 ساعات. واستخدام العوامل المضادة للصفيحات مثل معاكسات المعقد غليكوبروتين IIIa/IIb الصفيحي مازال قيد الدراسة أيضاً.




**الشكل 123-6.** تقييم السكتة الدماغية الحادة للعلاج بـ (RT-PA). BP= الضغط الدموي. CT تصوير طبقي محوري.

## تدبير الوذمة الدماغية:

فقط في الاحتشاء الكبير لنصف الكرة المخية تحدث وذمة دماغية إقفارية كافية لإحداث انحراف الدماغ والتفتق عبر الخيمة إذا ظهرت علامات التفتق فإن التببيب وفرط التهوية يؤدي إلى تقبض وعائي دماغي عابر وقد يخفض الضغط داخل القحف ويعمل المانيتول على إنقاص حجم الدماغ المحيط غير المصاب ولكن تأثيراته عابرة أيضاً. وليس للستيروئيدات القشرية أية فوائد في الوذمة الانسمامية الخلوية.

## اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر الشرياني

تشير هذه العبارة إلى التأثيرات الواسعة لارتفاع التوتر الشرياني الشديد على الدماغ والذي لا ينجم عن الاحتشاء أو النزف وهو عكوس بضبط الضغط الشرياني. يعاني المرضى من الصداع وتشوش الرؤية والارتباك والنعاس وقد تتطور النوبات الصرعية ويكون الضغط الدموي عالياً جداً (250-150 ملم ز) ويظهر منظار قعر العين عادة وذمة حليمة ونزوف شبكية. ويظهر CT وMRI وذمة دماغية منتشرة مع تفضيل الفصوص الصدغية.

وإن اعتلال الدماغ بفرط التوتر هو حالة إسعافية ويجب أن يوجه العلاج إلى الحالات الأكثر إلحاحاً مع ضبط انخفاض الضغط الشرياني (مثل نتروبروسايد الصوديوم) مع أخذ الحذر لتجنب انخفاض الضغط وتشبه هذه الحالة سريرياً وفيزيولوجياً مرضياً حالة الإرجاج.

## إعادة التأهيل

تنجم معظم الوفيات الناجمة عن السكتات عن الاختلاطات الطبية (مثل ذات الرئة احتشاء القلب - الإنتان) أكثر من الاضطرابات العصبية.

وإن إعادة التأهيل المناسبة تؤدي إلى تحسن الوظيفة وإنقاص المضاعفات الطبية.

## الوقاية الثانوية من السكتة الإقفارية

أظهرت التجارب السريرية الحديثة عديدة المراكز أن ضبط عوامل الخطورة للسكتة الدماغية ينقص معدل تكرارها واستعمال خافضات الشحوم ومثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACE-I أنقص معدل تكرار السكتة الدماغية حتى عند مرضى سواء الضغط.

## النزف داخل القحف ICH

قد يكون منتشراً (نزف تحت العنكبوت) أو بؤرياً (داخل البرانشيم) ويشكل حوالي 20٪ من جميع السكتات الدماغية ويبين (الجدول 123-5) أسباب النزف العفوي داخل الدماغ. وإن الزيادة الحادة في الضغط داخل القحف الناجم عن التمزق الشرياني عادة يؤدي إلى فقدان الوعي في النهاية وبعض المرضى يموتون بسبب التفتق الدماغي.

الجدول 123-5. أسباب النزف العفوي داخل الدماغ

| |
|---|
| **النزف داخل البرانشيم** |
| ارتفاع التوتر الشرياني |
| اعتلال الأوعية النشواني |
| التشوهات الشريانية الوريدية |
| التأهب النزفي |
| الأدوية (امفيتامين، كوكائين، مضادات التخثر وحالات الخثرة) |
| الرضوض |
| **النزف تحت العنكبوت:** |
| أمهات الدم الخلقية الكيسية 85٪ |
| أمهات الدم الجرثومية |
| التشوهات الشريانية الوريدية |
| مجهولة السبب 10٪ |

## النزف داخل الدماغ الناجم عن ارتفاع التوتر الشرياني

يحدث عادة في الأماكن نفسها التي تصاب بالاحتشاء الفجوي. ويوجد في بعض الحالات بالتشريح المرضي أمهات دم صغيرة تسمى charcot-Bouchardaneuvysms والأماكن الأكثر شيوعاً هي اللحاء (40٪) المهاد (12٪) المادة البيضاء الفصية (15-20٪) الجسم المذنب (81٪) الجسر (8٪) المخيخ (8٪) وبالرغم من أن CT يكشف النزف بسرعة فهناك عدد من الموجودات السريرية قد تساعد في تحديد مكان الآفة (الجدول 123-6) وبشكل عام فإن شدة الصداع تتعلق بحجم الآفة كما أن انخفاض مستوى الانتباه ينجم عن تأثير الكتلة أو ارتفاع الضغط داخل القحف أو الأذية المباشرة للجهاز الشبكي المفعل في جذع الدماغ وتظهر النوبات الصرعية في الطور الحاد لـ ICH أكثر من السكتة الإقفارية وإن كلاً من نزف النوى القاعدية ونزف المهاد قد يتمزق إلى البطينات المجاورة مما يؤدي إلى استسقاء دماغ ثانوي. وقد يسبب نزف المخيخ استسقاء دماغ انسدادي بسبب الضغط على البطين الرابع.

وفي الورم الدموي داخل الدماغ يضطرب عادة مستوى الوعي عند المريض خلال أول 24-48 ساعة من ظهور الأعراض البدئية عادة بسبب تطور الوذمة حول الآفة.

وإن الوذمة الكافية لإحداث انحراف دماغي مهم ينتج عنها تفتق نسج الدماغ وبالإضافة لإحداثها ضغطاً مباشراً على تراكيب جذع الدماغ الحيوية فإن التفتق قد يؤدي إلى انضغاط الأوعية الدموية المجاورة (وخاصة PCAs وACAs) مما يؤدي إلى الاحتشاء.

## النزف الفصي

يحدث في التوزع المحيطي للمادة البيضاء الدماغية وهو عادة أصغر من TCH بارتفاع التوتر وإنذاره أفضل وفي صغار السن تكون ثانوية لتشوهات شريانية وريدية أو تناول الأدوية المشابهة للودي أما عند كبار السن فهي غالباً ثانوية لاعتلال الأوعية النشواني الولوع بالكونغو (CAA). وتميل العلامات للتطور المخاتل في CAA كما هي الحال في النزف المرافق لتناول مضادات التخثر.

الجدول 123-6. التظاهرات السريرية المتعلقة بمكان النزف داخل الدماغ

| المكان | التظاهرة | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | الصداع | الحدقات | حركات العين | علامات حسية حركية | علامات أخرى |
| نوى قاعدية | شديد | طبيعية | طبيعية | خزل شقي | تخليط ارتباك، حبسة |
| المهاد | متوسط | صغيرة، ضعيفة التفاعل للضوء | فرط تقارب، غياب الحملقة العمودية | فقدان حسي> فقدان حركي | فرط وسن |
| الجسر | شديد | صغيرة، متفاعلة | خزل الحملقة الأفقية | شلل رباعي | سبات |
| المخيخ | شديد قفوي | طبيعية | طبيعية | رنح | إقياء باكر |

## التشخيص والعلاج والإنذار

يبقى CT الفحص التشخيصي الأهم لـ TCH والذي يظهر في الطور الحاد منطقة عالية الكثافة مع تأثير الكتلة. ويظهر لاحقاً وذمة محيطية منخفضة الكثافة. MRI أقل حساسية في كشف النزف في مراحله الباكرة. ويعتمد تدبير ICH على حجم وتوضع الآفة. يكون التأثير الكتلي للورم الدموي الدماغي في المرحلة الحادة أكبر بكثير من الاحتشاء الدماغي الكبير مع خطورة أكبر للتفتق والموت. ويكون إنذار الشفاء في المرحلة المزمنة في المرضى الناجين أفضل في النزف منه في السكتة الإقفارية. لذلك يوجه علاج النزف الحاد لإنقاص التأثير الكتلي إما بإزالة الضغط دوائياً مع فرط التهوية المضبوط والمانيتول أو في حالات نادرة بالجراحة ويؤخذ قرار العلاج الجراحي بسرعة في حالات النزف المخيخي حيث يكون لدى المرضى خطورة عالية لاضطراب مفاجئ إما عن طريق الاستسقاء الدماغي الانسدادي الحاد (بسبب الضغط على البطين الرابع) أو بسبب الضغط مباشرة على نهاية جذع الدماغ.

## أمهات الدم داخل القحف

لها ثلاثة أشكال مغزلية - فطرية - كيسية (خلقية Bery) تمثل أمهات الدم المغزلية توسعاً مغزلياً في الشرايين الكبيرة غالباً القاعدي والسباتي داخل القحف.

ومن النادر أن تتمزق ولكنها تضغط أنسجة الدماغ المجاورة أو الأعصاب القحفية وتؤدي إلى اضطراب وظيفي عصبي بؤري ونادراً ما تكون قابلة للإصلاح الجراحي.

أمهات الدم الفطرية تحدث في سياق التهاب الشغاف الخمجي عندما تدخل صمة خمجية إلى الأوعية المحيطية وعادة تكون متعددة وتتوضع في المناطق القاصية من الشجرة الوعائية فهي قابلة للإصلاح الجراحي بعد فشل معالجتها بالصادات.

تتشكل أمهات الدم الكيسية في مناطق التفرع الشرياني (الشكل 123-7) 80٪ منها تتوضع في الدوران الأمامي ويعتقد أنها تنشأ من ترافق اضطراب ولادي في الطبقة المتوسطة والصفيحة المرنة للشريان مع الاضطراب التدريجي الناجم عن الضغط الهيموديناميكي ونسبة حدوثها مرتفعة لدى مرضى الكلية عديدة الكيسات ومتلازمة مارفان حوالي 6٪ من السكان لديهم أم دم كيسية والتي تكون متعددة في 25٪ من الحالات.

ولحسن الحظ فإن النسبة السنوية للتمزق حوالي 100/10 ألف والمرضى الذين يحدث عندهم التمزق 33٪ منهم يموتون قبل أن يصلوا إلى المشفى و20٪ يموتون في المشفى وفقط 30٪ يشفون بدون إعاقة هامة.

## التظاهرات السريرية للنزف تحت العنكبوت

قد تتمزق أمهات الدم في أي وقت ويحدث ذلك بشكل خاص أثناء الفعالية العنيفة مثل التمارين أو الجماع أو العمل الفيزيائي المجهد. والتظاهرة الأكثر شيوعاً هي صداع شديد مفاجئ. (الأسوأ في حياة




**الشكل 123-7.** الأماكن الأكثر شيوعاً لأمهات الدم الخلقية الحجم التمثيلي لأمهات الدم في الأماكن المختلفة يتناسب طرداً مع نسبة حدوثها في هذا الموقع.

المريض) يترافق غالباً مع ألم في العنق وصمل ومن العقابيل الشائعة فقدان الوعي والإقياء وأحياناً يترافق مع ما يسمى sentinel-hemorrhage. بداية الأعراض أقل عنفاً والصداع يزول خلال 24-48 ساعة وقد تتظاهر أمهات الدم بانضغاط الأعصاب القحفية المجاورة مثل انضغاط العصب القحفي III بأم دم الشريان الوصلي الخلفي. أمهات الدم العرطلة (<2.5 سم) قد تضغط الأعصاب III وIV وVI في الجيب الكهفي وفي حالات نادرة قد تتظاهر أمهات الدم بـ TIA كنتيجة لصمة من خثرة ضمن أم الدم.

## التشخيص

يظهر CT الدماغ نزفاً تحت العنكبوت في 95٪ من الحالات وتوضعه قد يشير إلى مكان التمزق. ولا ينفي CT الطبيعي النزف بشكل كامل ويستلزم إجراء البزل القطني عند المرضى العرضيين ويجب الاهتمام بتثفيل CSF لكشف الاصفرار الحقيقي اللون الأصفر الذي يتطور بعد 6 ساعات من النزف تحت العنكبوت. ويكشف CT مع حقن وMRT أمهات الدم أكبر من 5 ملم بالإضافة إلى التشوهات الشريانية الوريدية ومازال تصوير الأوعية الدماغية الفحص الذهبي لتشخيص أمهات الدم داخل القحف. ويجرى عادة قبل تقرير الجراحة ويؤجل في الحالات الشديدة التي يكون فيها خطورة عالية لحدوث التشنج الوعائي يكون تصوير أوعية الدماغ طبيعي لدى مجموعة صغيرة من المرضى الذين يسيطر لديهم النزف حول الدماغ المتوسط على CT، وتكون النتائج أكثر سلامة. وقد يظهر ECG موجة T متناظرة ومنقلبة

| الجدول 123–7. اختلاطات النزف تحت العنكبوت |
| --- |
| ارتفاع التوتر الشرياني (الجهازي وداخل القحف) |
| التشنج الوعائي |
| النزف (عود النزف) |
| استسقاء الدماغ |
| نقص صوديوم الدم (متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار التضياع الملحي الدماغي) |

وعميقة وما أن يوضع تشخيص النزف تحت العنكبوت (أو إذا تواجد اشتباه سريري حتى في الفحوص غير الحاسمة) يجب تدبير المريض وفق إرشادات فريق جراحة عصبية.

## التدبير والإنذار

الجزء الأساسي من علاج مرضى النزف تحت العنكبوت هو منع أي من الاختلاطات المدرجة في (الجدول 123-7). لخفض خطورة معاودة النزف يوضع المرضى على راحة في السرير مع المسكنات لإزالة الألم والتسكين الخفيف واستخدام المسهلات لإنقاص الكبس. ويتطلب تدبير ارتفاع التوتر الشرياني الموازنة بين الحاجة للإبقاء على ضغط تروية دماغية ثابت في سياق ارتفاع الضغط داخل القحف والتشنج الشرياني المحتمل وبين خطر معاودة النزف. وذروة حدوث التشنج الوعائي بين 5–9أيام بعد النزف وقد تترافق مع اضطراب الحالة العصبية.

## التشوهات الوعائية

تصنف التشوهات الوعائية في الدماغ والنخاع الشوكي حسب حجم الوعاء ومكوناته فالأورام الوعائية الوريدية هي الأكثر شيوعاً وتميل للتوضع قريباً من سطح الدماغ. والتشوهات التي تتألف من الشعيرات الدموية تسمى التوسعات الوعائية الشعرية وتتوضع بشكل نموذجي ضمن جذع الدماغ. ويتألف الورم الوعائي الكهفي من أقنية جيبية متوسعة ويكشف بواسطة CT بسهولة ونادراً ما ينزف وتتألف التشوهات الشريانية الوريدية من تشابكات شريانية تتصل مباشرة بالأوردة بدون شعريات دموية وقد تؤدي إلى صداع ونوبات صرعية ونزف وتشكل 1٪ من كل السكتات الدماغية.

ويحدث النزف الأولي نموذجياً قبل العقد الرابع مع خطر 7٪ لمعاودة النزف خلال السنة الأولى من حدوثه وقد يحدث النزف ضمن البرانشيم الدماغي أو في المسافة تحت العنكبوت أو داخل البطينات.

ويعتمد علاج التشوهات الشريانية الوريدية على عدة عوامل شخصية مثل عمر المريض وموقع ومكونات الآفة والتظاهرات السريرية. وبشكل عام فإن التشوهات الشريانية الوريدية عند كبار السن (<55سنة) تعالج بشكل محافظ بينما المرضى الشباب يعالجون إما بالاستئصال الجراحي أو بشكل أقل شيوعاً بالتشعيع المرفق مع تصميم embolization الوعائي المغذي.



# الفصل 124

# رضوض الرأس والعمود الفقري

[إن الأذيات] الرضية هي ثالث أشيع سبب للوفيات في الولايات المتحدة [ونصف] الوفيات تنجم عن رض الرأس ومعظمها تحدث قبل وصول [المريض] إلى المشفى ويشكل الذكور تحت سن الثلاثين ثلثي الحالات وتنجم نصف هذه الحالات عن الانسمام الكحولي. أذية العمود الفقري أقل احتمالاً لتكون قاتلة بل ينجم عنها إعاقة طويلة الأمد وقد تترافق أذية الرأس مع أذية النخاع الشوكي ويجب الشك بأذية النخاع عند المرضى غير الواعين أو عند أي مريض تعرض لرض شديد ويشكو من ألم في الرأس أو العنق.

## أذيات الرأس

### كسور القحف

إن العلامات الجلدية التي تشير إلى كسر قاعدة القحف هي تلك الناجمة عن تسرب الدم من مكان الكسر الخشاء (علامة Battle) حول العين (عين الراكون) وتدمي الملتحمة الممتد من الحجاج الخلفي.

تحدث هذه العلامات خلال 24 ساعة إلى 72 ساعة من الأذية ويجب الشك بتسرب CSF عند سيلان سائل رائق من الأنف أو مجرى السمع ويشكل هذا مدخلاً هاماً للإنتان ويتطلب مراقبة دقيقة على الرغم من أن الصادات الوقائية غير مستطبة، وقد ينجم عن كسور قاعدة القحف أذية أعصاب قحفية وخاصة الشمي والبصري والمحرك العيني والوجهي وتحدث النفخة فوق الحجاج عند مرضى الناسور الكهفي السباتي ينبئ بتطور جحوظ نابض خلال 24-48 ساعة التالية.

### الأذية الدماغية البؤرية

في المسافة خارج الدماغ يؤدي كل من النزف الوريدي في المسافة تحت الجافية أو النزف الشرياني في المسافة فوق الجافية إلى كتلة ممتدة وهذه الآفات سهلة التمييز على CT بدون حقن مادة ظليلة وتختلف الأمراض والعلامات (الجدول 124-1) ولكن يسيطر اضطراب الوعي مع أو بدون فترات من صفاء الذهن ويجب إجراء تقييم جراحي عصبي إسعافي ويحدث النزف البارانشيمي في المناطق القشرية القريبة من قاعدة القحف أو مشول المخ مثل القطب الجبهي أو القفوي أو قمة الصدغي أو نصفي الكرة المخيخية أو التحدب حول السهمي. وقد يتأخر نزف الدماغ المرضوض ويوجد الدم عادة في المسافة تحت العنكبوت والذي قد يسبب أحياناً تخليطاً بعد رض الدماغ الأولي أو النزف من أم دم أو أذية الرأس الثانوية من سقوط بعد فقدان الوعي.

### الأذية الدماغية المنتشرة

تنجم عن حركة الرأس الزاوية وتسبب تظاهرة فورية للارتجاج (غياب وعي قصير الأمد) وهي مسؤولة عن السبات الرضي طويل الأمد والآلية المرضية هي أذية المحاور العصبية المنتشرة والتي هي نتيجة لتأذي المحاور العصبية الواسع الناتج عن اصطدام الدماغ بالجمجمة نتيجة الحركة التباطؤية التسارعية المفاجئة.

### التدبير السريع

إن الحفاظ على الأكسجة وخاصة على الضغط الدموي هام لأن الجريان الدموي الدماغي ينخفض والآليات الواقية للتنظيم الذاتي للجريان تضطرب في أذية الرأس ويضاعف انخفاض الضغط الدموي الجهازي الوفيات ولا يكون ناجماً عن النزف داخل القحف بحد ذاته عند البالغين ويجب ضبط الضغط الدموي بشكل يتناسب مع الضغط داخل القحف بحيث يبقى ضغط الإرواء (الضغط الدموي . الضغط داخل القحف) فوق 6-7 ملم ز. ويخفض فرط التهوية الضغط داخل القحف ولكنه يسيء للنتائج لأنه يحرض التقبض الوعائي الدماغي ويزيل حصار شاردة الهيدروجين لمستقبلات الغلوتامات ما بعد المشبك (N-methyl-D-aspartate) وتعتبر العوامل الحلولية مثل المانيتول فعالة لفترة قصيرة في خفض الضغط داخل القحف والعوامل المضادة للوذمة مثل الستيروئيدات القشرية لم تظهر أي تغيير للنتائج وانخفاض الحرارة المتوسط (لكل الجسم) 32-33 س لمدة 24 ساعة أو أكثر قد يزيد الشفاء في مرضى أذية الدماغ الرضية الشديدة.

### تقدير الأذية

#### الإنذار

إن مقياس غلاسكو (GCS) (الجدول 124-2) يسمح بالتقييم المتسلسل لمرضى الرض الرأسي وهو مرشد ممتاز لشدة الأذية. ويصنف (GCS) الأذيات إلى خفيفة (13-15) ومتوسطة (9-12) وشديدة (3-8) مع اعتبار أن الاستجابة الحركية هي الأكثر حساسية وإن مجموعة GCS يتعلق بالنتائج كما يلي:

الجدول 124-1. المظاهر السريرية للورم الدموي تحت الجافية

| | الحادة* (82 حالة) (٪) | تحت الحادة+ (91 حالة) (٪) | المزمنة0 (216 حالة) (٪) |
|---|---|---|---|
| **الأعراض** | | | |
| نقص في الوعي | 100 | 88 | 47 |
| إقياء | 24 | 31 | 30 |
| ضعف | 20 | 19 | 22 |
| تخليط | 12 | 41 | 37 |
| صداع | 11 | 44 | 81 |
| اضطراب الكلام | 6 | 8 | 5 |
| نوبات صرعية | 0 | 4 | 5 |
| اضطراب الرؤية | 0 | 0 | 12 |
| **العلامات** | | | |
| نقص في الوعي | 100 | 88 | 59 |
| عدم التساوي الحدقي | 57 | 27 | 20 |
| عدم التناظر الحركي | 44 | 37 | 41 |
| تخليط وفقدان ذاكرة | 17 | 21 | 27 |
| حبسة | 6 | 12 | 11 |
| وذمة حليمة | 1 | 15 | 22 |
| عمى شقي | 0 | 4 | 3 |
| ضعف وجهي | 0 | 3 | 3 |

* خلال 3 أيام من الرض

+ خلال 4-20 يوم من الرض

0 أكثر من 20 يوماً بعد الرض

الجدول 124-2. سلم غلاسكو للسبات

| فتح العينين | الاستجابة الحركية الأفضل | الاستجابة الكلامية الأفضل |
|---|---|---|
| 4. عفوي | 6. يطيع الأوامر | 5. متوجه |
| 3. للصوت | 5. يشير لموضع الألم | 4. تخليط |
| 2. للألم | 4. سحب من الألم | 3. تصويت غير مناسب |
| 1. لا يوجد | 3. عطف انعكاسي | 2. غير مفهوم |
| | 2. بسط انعكاسي | 1. لا يوجد تصويت |
| | 1. استرخاء | |

سلم غلاسكو للسبات هوجمع أفضل النقاط في فتح العينين والاستجابات الكلامية والحركية. مثال الطبيعي 15. استرخاء خرس إغماض العينين =3.

- الموت أو الحالة النباتية GCS 3 إلى 4 (80٪) 5 إلى 7 (54٪) 8-10 (27٪) 11-15 (6٪).
- عجز استعرالي باق CGS 9-12 (62٪) أقل من 8 (80٪) 90٪ من الشفاء يحدد في 6 أشهر و95٪ يحدد في سنة.

#### صميم البروتين الشحمي E

إن المورثة المؤهبة لداء الزهايمر الافتراضية، صميم البروتين الشحمي E 4 $\mathcal{E}$ (APOE) قد تنبئ أيضاً بتطور السبات ما بعد الرض والنتائج التالية وهذه الفكرة تقترح درجة التأهب لتأثيرات الأذية الدماغية الرضية. وإن المرضى الناجين من أذية الدماغ الرضية قد يكونون على خطر لبدء داء الزهايمر الباكر إذ تعرضوا لهذه الحالة.

### العواقب المزمنة

تتلو متلازمة ما بعد الارتجاج عادة الرضوض الصغيرة نسبياً. وتتضمن الأعراض بشكل شبه دائم دوار وضعف وعدم ثباتية المشيمة وعدم القدرة على التراكيز وفقدان الذاكرة وتغير الشخصية ومشاكل في انتظام النوم ويحدث الشفاء خلال عدة أشهر. في مرضى الأذية الأكثر شدة قد يكون اضطراب الإدراك دائماً.

وقد تتطور نوبات صرعية موضعة أو معممة مباشرة (في الأسبوع الأول) أو بشكل متأخر بعد أذية الرأس وتحدث بشكل متناسب مع شدة الأذية وتعطى مضادات الاختلاج الوقائية بشكل روتيني حيث تنقص نسبة حدوث النوبات الباكرة أما نسبة حدوث الصرع ما بعد الرض فلا تنقص.

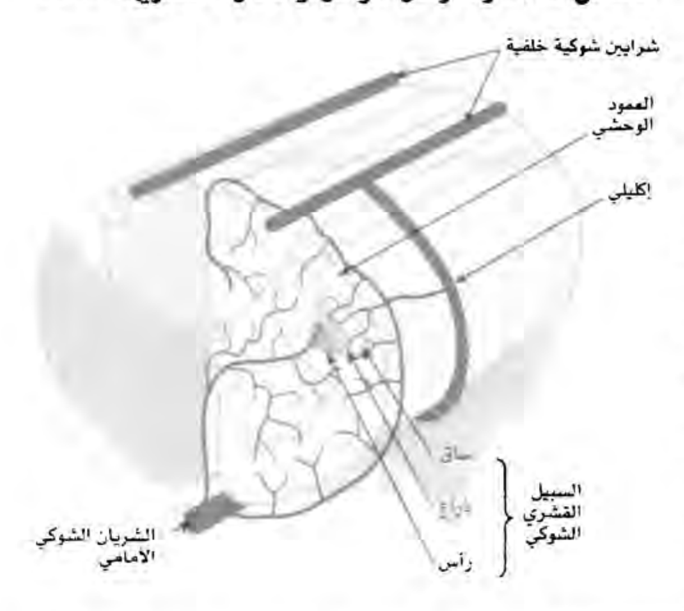
## أذية الحبل الشوكي

إن احتمال تأذي الحبل الشوكي يجب أخذه بعين الاعتبار عند كل مريض لديه أذية رأس والمريض الذي يشكو من ألم في العنق أو الظهر.

قد يكون لديه كسر في العنق أو المنطقة الصدرية القطنية. إذا لوحظ دليل على الأذية عند المريض الواعي أو إذا كان المريض غير واع فإن عدم تحريك العنق هو الخطوة الأولى في العلاج. ويوجه الانتباه بعد ذلك إلى الحفاظ على الضغط الدموي والأكسجة لمنع الأذية الثانوية بسبب اضطراب التحكم بالضغط الدموي في أذيات السبل الودية النازلة. وتعتبر قثطرة المثانة أساسية في أذيات الحبل الشوكي لأن إحساس المريض بامتلاء المثانة قد يضطرب أو يفقد.

لدى فحص مريض يعاني من أذية شديدة في الحبل الشوكي تكون المنعكسات الوترية العميقة غائبة تحت مستوى الإصابة (الكاحل ع1-ع2، الركبة ق3 -ق4، ذات الرأسين ر5-ر6) مثلثة الرؤوس ر7-ر8) وقد يشاهد المستوى الحسي للوخز بالإبرة على الصدر ويتطلب نمط الإصابة الحركية التركيز على الدراسات الشعاعية. تصيب الأذيات الرقبية العالية (ر3-ر4-ر5) كل عضلات الذراع والتنفس. أما في آفات وسط العنق فيستطيع المريض عطف مرفقه ولكنه لا يستطيع بسطه. أما في آفات العنق السفلية فيبقى كل من عطف المرفق وبسطه ولكن تصاب وظيفة عضلات اليد. وتؤدي الأذيات الصدرية إلى شلل نصفي سفلي.

قد تشاهد أذية الحبل الشوكي الجزئية بشكل خاص في بسط العنق الحاد (مثل السقوط وضرب مقدم الرأس ودفع العنق إلى وضعية فرط بسط) ونموذجياً تؤدي إلى متلازمة الحبل الشوكي المركزي أو متلازمة الشريان الشوكي الأمامي وهذا ما يسبب ضعفاً بالذراع ثنائي الجانب مع قوة طبيعية في الساق (الشكل 124-1).




**الشكل 124-1.** التروية الدموية للنخاع الشوكي الرقبي. اليسار. المناطق الكبيرة تروى بالشريان الشوكي الأمامي (الظل الغامق) والشريان الشوكي الخلفي (الظل الفاتح). اليمين: نمط التروية بالشرايين داخل البصلية. الألياف الحركية النازلة للسبل الشوكية القشرية تروى من كلا الشريانين الشوكي الأمامي والخلفي. مع الألياف التي تروي حركة الذراع في منطقة watershed المعرفة لنقص التروية.

## التصوير الشعاعي

إن التصوير الشعاعي للعمود الرقبي يجب أن يتم الحصول عليه عن طريق أدوات محمولة لإنقاص الحاجة لتحريك المريض ويجب أن تتضمن الصور الجانبية الفقرات الرقبية السبعة والناتئ السني ويستطب عند مرضى الألم العنقي تقييم ثباتية العمود الرقبي حتى لو كانت الصور الشعاعية طبيعية. ويجب تصوير العنق في حال البسط والعطف حيث يحرك المريض رأسه أولاً إلى وضعية البسط (عادة يرد تحت الخلع) وإذا كانت النتيجة طبيعية ننتقل إلى وضعية العطف. ويستخدم CT لمتابعة مرضى تحت الخلع والكسر ويستطب إذا كانت الصورة الشعاعية البسيطة طبيعية لكن يوجد اضطراب عصبي. MRI قليل الفائدة في تحري العظم ولكنه يظهر النزف في النخاع الشوكي أو تكدم النخاع بشكل واضح.

## العلاج

بينت التجارب أن المتيل بريدنوزولون يفيد فقط في تحسين النتائج الحركية. وكل مرضى أذيات النخاع الشوكي يجب أن يعطوا 30 مغ/كغ خلال 8 ساعات من الأذية متبوعة بـ5.4 مغ/كغ/سا خلال 23 ساعة التالية. وإن GM غانغليوزيد يزيد نسبة الشفاء ولكنه لا يزيد الدرجة النهائية للشفاء.

## الوث العنقي (المصنع) Whip lash

إن أذيات العنق الالتوائية مثل التي تحدث في rear end في مصادمة السيارات ينجم عنها ألم عنقي ورأسي في حوالي نصف المرضى. ومعظم الأعراض تزول خلال عدة أسابيع إلى شهر وتزول كل الأعراض خلال سنة.

# الصـــــرع

## تعريف

الصرع هو حالة مزمنة تتظاهر سريرياً بالنوبات الصرعية والتي تتميز بنوبات مفاجئة غير محرضة لظاهرة شخصية مجربة واضطراب في الوعي وحركات غير إرادية. يشير تشخيص الصرع إلى أن لدى المريض نوبات اختلاجية متكررة ولكن ليس كل النوبات الاختلاجية هي صرع. فالاختلاجات تنجم عن فعالية دماغية كهربائية غير طبيعية وهي علامة شائعة لاعتلال الوظيفة المخية. وتحدث في سياق العديد من الأمراض العصبية أو الطبية والتي تضطرب فيها وظيفة الدماغ بشكل مؤقت (النوبات الصرعية العرضية) (الجدول 125 – 1). مثل هذه النوبات تكون عادة محددة لذاتها ولا تستمر إذا أمكن تصحيح الاضطراب المسبب لها. وقد تحدث النوبات أيضاً كتفاعل الدماغ لشدة فيزيولوجية مثل الحرمان من النوم أو الحمى أو السحب الكحولي أو سحب الأدوية المسكنة. وإن حدوث مثل هذه الاختلاجات يقترح زيادة في التأهب للنوبات الصرعية (عتبة صرعية منخفضة) وإن العوامل الوراثية أو أذية CNS السابقة غير المميزة قد تلعب دوراً في هذا التأهب. وقد تحدث النوبات المعزولة أيضاً لسبب غير معروف كظاهرة غير محرضة في أشخاص يفترض أنهم أصحاء وهذه الأنماط من النوبات الاختلاجية ليست صرعاً.

## نسبة الحدوث والأسباب

قد تبدأ النوبات في أي فترة من العمر. في البلدان المتطورة 2 – 4٪ من جميع الأشخاص يعانون من نوبات اختلاجية متكررة في وقت ما من حياتهم. وتظهر نسبة الحدوث الأعلى في البلدان النامية والمناطق الداخلية من المدن. يصيب الصرع حوالي 5 مليون شخص في العالم. ونسبة الحدوث الأعلى تكون لدى الأطفال الصغار والمسنين. ويصاب الرجال أكثر بقليل من النساء (1/1.5) والصرع ينجم عن العديد من الحالات والآليات شكل (125 – 1) وحوالي 70٪ من البالغين و 40٪ من الأطفال الذين حدث لديهم بداية حديثة للصرع يعانون من نوبات جزئية (بؤرية) وفي العديد من الحالات لا يمكن التعرف على سبب معين لها رغم أن النوبات البؤرية تشير إلى آفة أو أذية دماغية والآفات الأكثر شيوعاً هي تصلب حصان البحر والدباق العقدي والورم الدبقي والتشوهات الكهفية واضطراب الهجرة العصبونية (عسر تصنع القشر) والورم العابي والتهاب الدماغ والرض الدماغي والنزف. ولا يعاني كل مرضى الآفات الدماغية من صرع. وكيف تتطور آفة معينة إلى منشأ للصرع ما زال غير معروف.

هناك العديد من الاضطرابات الوراثية تسبب الصرع ولكنها ليست سبباً شائعاً. ولقد لوحظ أن العدد المتزايد من حالات الصرع ناجم عن آفات مورثية معينة ومعظم الحالات الأخرى لديهم تأثيرات وراثية واضحة ولكن العامل الوراثي لم يكتشف بعد. على الأقل 10 من حالات الصرع الوراثية تم التعرف على أنها اعتلال بالأقنية ومن المعتقد أن اعتلال وظيفة الأقنية هو سبب الحالات الأخرى ويمكن التعرف على اعتلالات الهجرة العصبونية (الفصل 122) بسهولة حالية بواسطة MRI وهي سبب شائع للصرع الوراثي والمكتسب.

## التصنيف والتظاهرات السريرية

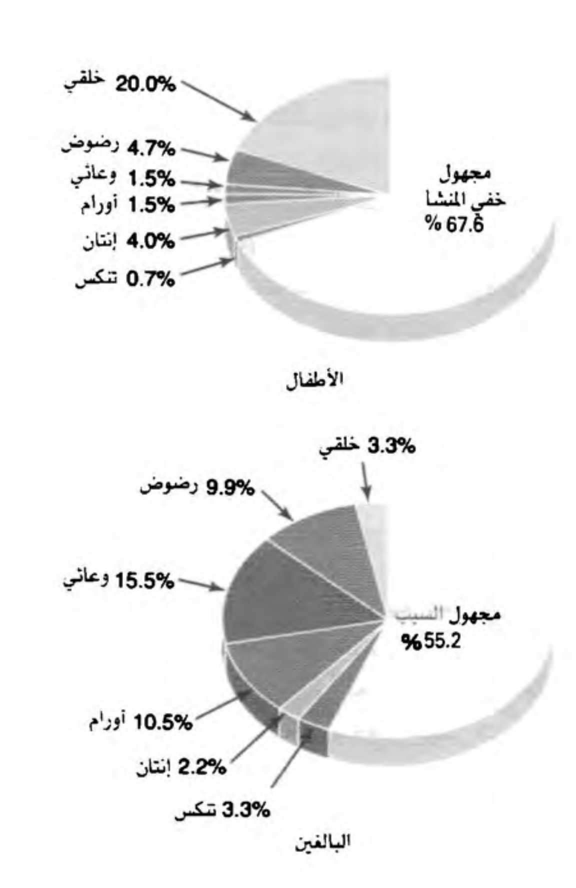
إن التصنيف الأكثر استعمالاً هو تصنيف الهيئة العامة للصرع (الجدول 125 – 2) حيث تصنف النوبات الصرعية حسب الأعراض والعلامات. وتعتمد تظاهرت النوبة على إصابة معظم أو جزء من القشرة المخية في البداية وعلى وظيفة المناطق القشرية حيث تنشأ النوبات وعلى نمط انتشارها اللاحق ضمن الدماغ وإن النوبات الصرعية على نمطين (1) النوبات التي تكون بدايتها محددة في جزء من نصف الكرة المخية (النوبات الجزئية أو البؤرية) (2) النوبات التي تصب القشر الدماغي بشكل منتشر منذ البداية (النوبات المعممة) وتكون النوبات حركية ومتطورة ويختلف نمط النوبة الصرعية عند المرضى حسب مدى ونمط انتشار الموجات الكهربائية. لهذا فإن النوبات الجزئية البسيطة قد تتحول إلى نوبات اختلاجية مقوية رمعية معممة ثانوية.

### النوبات الجزئية

تشير بداية النوبة كما توصف من قبل المريض أو المراقب إلى البداية البؤرية إن وجدت. وتحدث النوبات الجزئية البسيطة عندما تبقى الموجات الكهربائية الصرعية محددة في مناطق معينة من القشر. يستطيع المرضى التعامل بشكل طبيعي مع بيئاتهم ما عدا تحدد بسبب النوبة ببعض الوظائف الدماغية الموضعة. وتتضمن النوبات الجزئية البسيطة ظواهراً حسية شخصية وفيزيولوجية. وتصيب هذه النسمات حوالي 60٪ من مرضى الصرع البؤري. وهناك أعراض خاصة تحدد عادة منشأ الصرع البؤري (الجدول 125 – 3) ويعتبر موضع الآفة البؤرية مهماً في التشخيص ويشير موقع الآفة عادة إلى الآلية المرضية ويوجه نحو الفحص المشخص وعلاوة على ذلك فإن كلاً من المعالجة الجراحية والطبية يتم تحديدها حسب موقع الآفة.

الجدول 125 – 1. أسباب النوبات العرضية

| |
|---|
| الاضطرابات الشاردية الحادة |
| نقص صوديوم الدم الحاد (< 120 ميلي مكافئ/ل) وخاصة الحاد. |
| فرط صوديوم الدم الحاد (> 155 ميلي مكافئ/ل) وخاصة الحاد. |
| فرط الحلولية (> 310 ميلي أوزمول/ل) |
| نقص كالسيوم الدم (< 7 مغ/دل) |
| نقص سكر الدم (<30 ملغ/دل) |
| الأدوية |
| ايزوينازيد – بنسلينات |
| تيوفيللين – أمينوفيللين، ايفيدرين، فنيل، بروبانولامين، تيربوتالين، ليدوكائين، ميبيريدين. |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، سيكلوسبورين |
| كوكائين، فينسكليدين، أمفيتامين، سحب الكحول. |
| أمراض الجملة العصبية المركزية. |
| اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر الشرياني، الارتعاج، اعتلال الدماغ الكبدي، قصور كلوي. |
| أمراض الدم المنجلية، فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP، ذئبة حمامية جهازية. |
| التهاب سحايا، التهاب دماغ، خراجة دماغية، رضوض الرأس الحديثة (نوبات الانحشار) السكتة، الورم الدماغي. |




الشكل 125–1. أسباب الصرع حسب العمر في جميع الحالات الجديدة المشخصة في روشتر فيوتا.

الجدول 125 – 2. تصنيف الهيئة العامة للصرع للنوبات الصرعية والمتلازمات

| |
|---|
| تصنيف النوبات الاختلاجية |
| *الاختلاجات الجزئية (البؤرية)* |
| الاختلاجات الجزئية البسيطة (لا يضطرب الوعي). |
| مع علامات حسية |
| مع علامات حركية |
| مع أعراض ذاتية. |
| مع أعراض نفاسية. |
| الاختلاجات الجزئية المركبة (يضطرب الوعي). |
| بداية اختلاجات بسيطة يتلوها اضطراب وعي |
| مع اضطراب الوعي منذ البداية. |
| مع سلوك تلقائي |
| اختلاجات جزئية تتطور إلى اختلاجات ثانوية معممة |
| *الاختلاجات المعممة من منشأ غير بؤري.* |
| نوبات الغياب |
| الاختلاجات الرمعية العضلية، النفضات الرمعية العضلية (وحيدة أو متعددة) |
| نوبات رمعية مقوية. |
| نوبات مقوية. |
| نوبات زوال المقوية. |
| تصنيف المتلازمات الصرعية |
| *المتلازمات الصرعية مجهولة السبب (بؤرية أو معممة)* |
| الاختلاجات الولادية السليمة. |
| الصرع الجزئي السليم في الطفولة. |
| صرع الغياب في الطفولة. |
| الصرع الرمعي العضلي الشبابي. |
| الصرع مجهول السبب ومن جهة أخرى غير محدد. |
| *المتلازمات الصرعية العرضية (بؤرية أو معممة)* |
| متلازمة (west) (التشنج الطفلي) |
| متلازمة lennox – Gastaut |
| الصرع الجزئي المستمر |
| صرع الفص الصدغي. |
| صرع الفص الجبهي. |
| صرع ما بعد الرض. |
| *متلازمات صرعية أخرى تصنيف غير محدد أو مختلط* |
| الاختلاجات عند الولدان |
| الاختلاجات الحرورية. |
| الصرع الانعكاسي |
| الحالة الصرعية غير الاختلاجية عند البالغين. |

**تبدأ الاختلاجات الجزئية البسيطة مع علامات حركية بحركات رمعية (نفضات نظمية) أو مقوية (صلابة) بجزء محدد من الجسم وتصاب عادة عضلات الوجه واليد لأن تمثيلها القشري واسع. عندما تبدأ الموجه الصرعية في القشر الحركي البدئي ثم تنتشر لتصيب بقية التلفيف أمام المركزي تتطور الحركات الرمعية بشكل مرتب (السير الجاكسوني) وهذا يعكس التمثيل القشري المصغر (مثل الإبهام إلى الأصابع إلى الوجه إلى الساق) وعلى الأغلب تصيب الانفراغات النوبية (ictal) المناطق الحركية الثانوية الأخرى أو الإضافية للفص الجبهي مما يؤدي إلى عطف ورفع للساعد المقابل ودوران مقابل الرأس.**

الجدول 125 – 3. تحديد موقع الاختلاجات عن طريق الأعراض والتظاهرات السريرية

| المكان | التظاهرة |
|---|---|
| الفص الصدغي | |
| المعقف/اللوزة | رائحة كريهة |
| التلفيف الصدغي السفلي والأوسط | تغيرات بصرية، الرؤية المصغرة أو المكبرة |
| منطقة حول حصان البحر والحاجزية | خوف، متعة، غضب، احساسات حالمة |
| القشر الترابطي السمعي | اصوات – انغام |
| الجزيرة – القشر الصدغي الأمامي | تمطق الشفاه، أعراض بطنية، لانظميات قلبية. |
| الفص الجبهي | |
| القشر الحركي | حركات رمعية في الوجه، الأصابع، اليد، القدم، |
| القشر امام الحركي | بسط الذراع |
| مناطق اللغة | توقف الكلام، حبسة. |
| قشر الفص الجداري | أعراض حسية |
| قشر الفص القفوي | بصرية عتمة متلألئة – تشوه المرئيات |

والعيون ويسط مقو للساعد الموافق (وضعية Fencer) وتتضمن العلامات الحركية الجزئية البسيطة الأخرى توقف الكلام والتصويت ورفيف العيون.

وقد يتلو النوبات الجزئية البسيطة اضطراب عصبي عابر يعكس الاكتئاب عقب النوبة للمنطقة القشرية التي تمثل منشأ الصرع لذلك فإن الضعف البؤري قد يتلو النوبات الحركية الجزئية البسيطة والخدر قد يتلو النوبات الحسية. وقد يتلو العمى نوبات الفص القفوي وتسمى هذه الاضطرابات العصبية العكوسة شلل Todd ونادراً ما تستمر أكثر من 48 ساعة. وقد يظهر الفحص السريع للمريض عقب النوبة شذوذاً بؤرياً عابراً والذي يعتبر دليلاً مفيداً على منشأ النوبة الصرعية.

وتؤدي النوبات الجزئية المعقدة إلى اضطراب في الوعي وعدم استجابة. ففي مرض صرع الفص الصدغي ينتج فقدان الوعي عندما تنتشر الفعالية الكهربائية بشكل ثنائي الجانب لتصيب كل من حصان البحر والمناطق اللوزية والتلفيف حول الحصين مع بعض الامتداد إلى القشر الشمي العميق وتحت الجبهي وخاصة المناطق الحاجزية. وتنشأ 70 – 80٪ من النوبات الجزئية المعقدة من الفص الصدغي وأكثر من ثلثي الحالات من تراكيب الفص الصدغي الأنسية خاصة حصين البحر واللوزة والتلفيف ما حول الحصين.

والحالات المتبقية من النوبات الجزئية المعقدة تنشأ من الفص الصدغي بشكل أساسي وبشكل أقل من الفص القفوي والجداري ويتطور العديد من النوبات الجزئية المعقدة من نوبات جزئية بسيطة ويضطرب الوعي بتطور النوبة. وتسبق النوبات الجزئية المعقدة بنسمة شمية تسمى النسمة المعقفية بسبب منشئها من أو قرب معقف الفص الصدغي الأنسي. ويبين الجدول ( 125 – 3) الأعراض والعلامات الأخرى للآفات الصدغية والحوفية.

وإن نوبات الجهاز اللمبي أو الفص الصدغي أو الحركية النفسية هي تعابير استخدمت في الماضي لتصف العديد من حالات السلوك النوبي تصنف حالياً كنوبات جزئية معقدة ولكنها ليست مترادفات. لا تنشأ كل النوبات الجزئية المعقدة من الفص الصدغي ولا تصيب جميعها الجهاز اللمبي. تعكس بعض تظاهرات الجهاز اللمبي والفص الصدغي انفراغات كهربائية نوبية وحيدة الجانب وقد لا تترافق مع اضطراب مهم في الانتباه والذي يحدث بشكل متغاير في النوبات الجزئية المعقدة.

## النوبات المعممة

تبدأ بشكل منتشر وتصيب كلا نصفي الكرة المخية بشكل متماثل منذ البدء. وينقصها المظاهر السريرية التخطيطية على EEG والتي تشير إلى منشأ دماغي محدد. وتقسم النوبات المعممة اعتماداً على تواجد أو غياب ومميزات التظاهرات الحركية النوبية ويجب تمييزها عن النوبات البؤرية التي تنتشر لتسبب نوبات معممة ثانوية .

والنوبات المعممة المقوية الرمعية (اختلاجات الصرع الكبير) تتميز بالفقدان المفاجئ للوعي مع بسط مقو ثنائي الجانب للجذع والأطراف (الطور المقوي) يترافق عادة مع تصويت عال حيث يدفع الهواء بقوة عبر الحبال الصوتية المتشنجة بشدة (البكاء الصرعي) يليها نفضات عضلية متزامنة ثنائية الجانب (الطور الرمعي) في بعض المرضى يسبق عدد من النفضات الرمعية سلسلة مقوي – رمعي.

وفي آخرين يشاهد فقط طور مقو أو رمعي. ويشيع حدوث السلس البولي أما السلس البرازي فنادر ولا تستمر النوبة الحقيقية أكثر من 90 ثانية ويتميز الطور ما بعد النوبة بخبل عميق يليه خلال 15 - 30 دقيقة حالة من الوسن والتشوش مع سلوك ذاتي. وبتطور الشفاء يشكو العديد من المرضى من صداع وألم عضلي واضطراب ذهني وفقدان القوة وتغير المزاج وتستمر حوالي 24 ساعة.

وينجم عن النوبات المقوية الرمعية المعممة تغيرات فيزيولوجية ملفتة للنظر لكنها عابرة تتضمن نقص أكسجة دموية وحماض لبني وارتفاع مستوى الكاتيكول أمين في المصل وزيادة تركيز كرياتينين كيناز المصلي والبرولاكتين والموجهات الكظرية والكورتيزول وB أندورفين وهرمون النمو. وتتضمن المضاعفات الرض الفموي والكسور الفقرية الانضغاطية وخلع الكتف وذات رئة استنشاقية والموت المفاجئ والذي ينتج عن وذمة الرئة أو لانظميات قلبية أو اختناق

تحدث نوبات الغياب (الصرع الصغير) بشكل أساسي عند الأطفال وتتميز بانخفاض مفاجئ لحظي للانتباه (نوب الغياب) والتحديق ورفيف العيون النظمي وعادة عدة نفضات رمعية صغيرة للساعدين واليدين. يعود السلوك والانتباه للحالة الطبيعية مباشرة ولا يوجد طور ما بعد النوبة ولا يتذكر المريض حدوث النوبة. وتستمر معظم النوبات أقل من 10 ثوان وإن انخفاض الوعي الذي يبدأ تدريجياً لا يزول بشكل سريع ويترافق مع علامات ذاتية أو فقدان المقوية العضلية ويسمى

صرع الغياب غير النموذجي. وتحدث هذه النوبات بشكل أكثر عند الأطفال المتخلفين عقليا ولا يستجيبون للأدوية المضادة للصرع جيدا وتتظاهر النوبات الرمعية العضلية بنفضات عضلية قصيرة متكررة سريعة والتي قد تحدث بشكل ثنائي الجانب متزامنة أو غير متزامنة أو وحيدة الجانب بدون فقدان وعي. وتتراوح النفضات الرمعية العضلية من حركات صغيرة في الوجه واليدين إلى تشنج كبير ثنائي الجانب يصيب بشكل متماثل الوجه والأطراف والجذع.

والنوبات الرمعية العضلية المتكررة قد تتطور وتنتهي باختلاجات رمعية عضلية مقوية. على الرغم من أن النوبات الرمعية العضلية قد تحدث في أي وقت إلا أنها غالبا ما تحدث بعد فترة قصيرة من الاستيقاظ أو الخلود للنوم.

وتحدث النوبات اللامقوية (نوبات السقوط) على الأغلب عند الأطفال المصابين باعتلالات دماغية منتشرة وتتميز بفقدان مفاجئ للمقوية العضلية مما يؤدي إلى السقوط وأذية الذات والنوبات الانعكاسية هي نوبات تثار بمحرض معين مثل اللمس، النغمة الموسيقية، حركة معينة، القراءة، الأنماط ضوئية دوامية الشكل الخيالات البصرية المعقدة.

## النوبات الاختلاجية الحرورية

الحمى أشيع سبب للاختلاج عند الأطفال وتصيب النوبات الحرورية حوالي 3 - 5 ٪ من كل الأطفال أقل من 5 سنوات في الولايات المتحدة وأوربا. وتحدث معظم النوبات بين عمر 16 أشهر و 4 سنوات مع أنها قد تحدث عند الأطفال بعمر 6 - 7 سنوات. حوالي 30٪ من الأطفال لديهم أكثر من نوبة واحدة واحتمال تكرار النوبة يزداد إذا حدثت النوبة الأولى قبل عمر السنة أو كانت هناك قصة عائلية لاختلاج حروري. وعلى الرغم من أن الغالبية العظمى من الأطفال المصابين لايعانون من عواقب بعيدة الأمد فإن الاختلاج الحروري يزيد خطورة الإصابة بالصرع لاحقا. وهذه الخطورة منخفضة لدى معظم الأطفال (2 3٪) لكنها تزداد حتى 10 13٪ عندما تكون النوبات بؤرية أو طويلة الأمد وعند من لديه قصة عائلية لنوبات غير حرورية أو من كان غير سليم من الناحية العصبية قبل النوبة الاختلاجية الحرورية الأولى ولا تترافق النوبات الحرورية ولا تسبب تخلفا عقليا أو نتاجا دراسيا ضعيفا أو اضطرابا سلوكيا .

## الصرع الجزئي السليم في الطفولة مع موجات مؤنفة صدغية متوسطة أو مركزية (صرع رولاندو)

هذا واحد من أكثر المتلازمات الصرعية شيوعا في مرحلة الطفولة ويشكل حوالي 15٪ من جميع أنواع الصرع الطفلي. تبدأ النوبات عادة بين عمر 4 - 13 سنة والأطفال المصابين عادة طبيعيين والغالبة لديهم نوبات بشكل أساسي أو فقط ليلية ولأن النوم يعزز التعمم الثانوي لديهم يذكر الأهل فقط اختلاجات مقوية رمعية ولا يذكرون العلامات البؤرية عادة وبالعكس فإن النوبات التي تحدث أثناء النهار تكون بؤرية بشكل نموذجي ارتعاش جانب واحد من الجسم وتوقف الكلام وخدر في الوجه واللثة واللسان وباطن الشفة. وقد تكون صغيرة جدا بحيث لا تلاحظ وقد تتطور النوبات لتشمل الحركات نصف الرمعية أو نصف المقوية. ويظهر EEG نمطا مميزا من الموجات النمطية صرعية الشكل في المناطق الصدغية المتوسطة والمركزية. والإنذار جيد بشكل متغاير وتغيب النوبات خلال أوسط أو أواخر البلوغ ولا تتأثر النتائج بالعلاج ولكن الكاربامازيبين يمنع تكرر الهجمات.

## الصرع الرمعي العضلي الشبابي

وهو نمط كثيرا ما يصادف من الصرع المعمم مجهول السبب.
يبدأ على الأغلب بعمر 8 - 20 سنة عند أشخاص طبيعيين وعندما يتطور بشكل كامل تتميز المتلازمات بنفضات رمعية عضلية صباحية ونوبات مقوية رمعية معممة تحدث بعد الاستيقاظ مباشرة بينما يكون الذكاء طبيعيا وتوجد قصة عائلية لنوبات مماثلة.

## متلازمة Lennox – Gastaut

يستخدم هذا الاسم لمجموعة متغايرة من اعتلالات الدماغ الصرعية في الطفولة الباكرة والتي تضم شذوذات دماغية فيزيائية شائعة وتخلفا عقليا ونوبات غير مضبوطة.

## صرع الفص الصدغي

هو المتلازمة الصرعية الأكثر شيوعا عند البالغين تشكل على الأقل 40٪ من حالات الصرع تبدأ النوبات في الطفولة المتأخرة أو البلوغ ويوجد غالبا قصة اختلاج حروري وافتراضيا يعاني جميع المرضى من نوبات جزئية معقدة والبعض منها يتعمم ثانويا. وينشأ صرع الفص الصدغي عادة من التراكيب اللمبية الصدغية الأنسية وبشكل نموذجي يترافق مع آفة مميزة تعرف بتصلب حصان البحر 20٪ من حالات صرع الفص الصدغي تنشأ من آفات بنيوية أخرى مثل تشوهات الجيب الكهفي والأورام العابية وعسر تصنع القشر والورم الدبقي والندبات الناتجة عن أذية سابقة للرأس أو التهاب الدماغ.

## الصرع بعد ا لرض

يتعلق احتمال الإصابة بالصرع بعد الرض مباشرة بشدة الأذية الرأسية فبعد الجروح النافذة وأذيات الرأس الشديدة الأخرى على سبيل المثال – حوالي ثلث المرضى يتطور لديهم نوبات صرعية خلال سنة واحدة وتعرف أذية الرأس الشديدة من وجود تكدم دماغي أو ورم دموي داخل الدماغ أو داخل القحف أو فقدان الوعي أو النسيان الذي يستمر أكثر من 24 ساعة أو شذوذات بالفحص العصبي مثل الخزل الشقي أو الحبسة. على الرغم من أن الغالبية تتطور لديهم النوبات خلال سنة أو سنتين من الأذية فإن النوبات حديثة العهد قد تستمر بالظهور حتى 5 سنوات أو أكثر. وحوالي ثلثي المرضى لديهم نوبات جزئية أو معممة بشكل ثانوي. إن أذيات الرأس الخفيفة (فقدان وعي قصير الأمد غير مختلط ولا يوجد كسور جمجمة وغياب العلامات العصبية البؤرية وغياب التكدم والورم الدموي) لا تزيد خطر حدوث النوبات.

## التشخيص

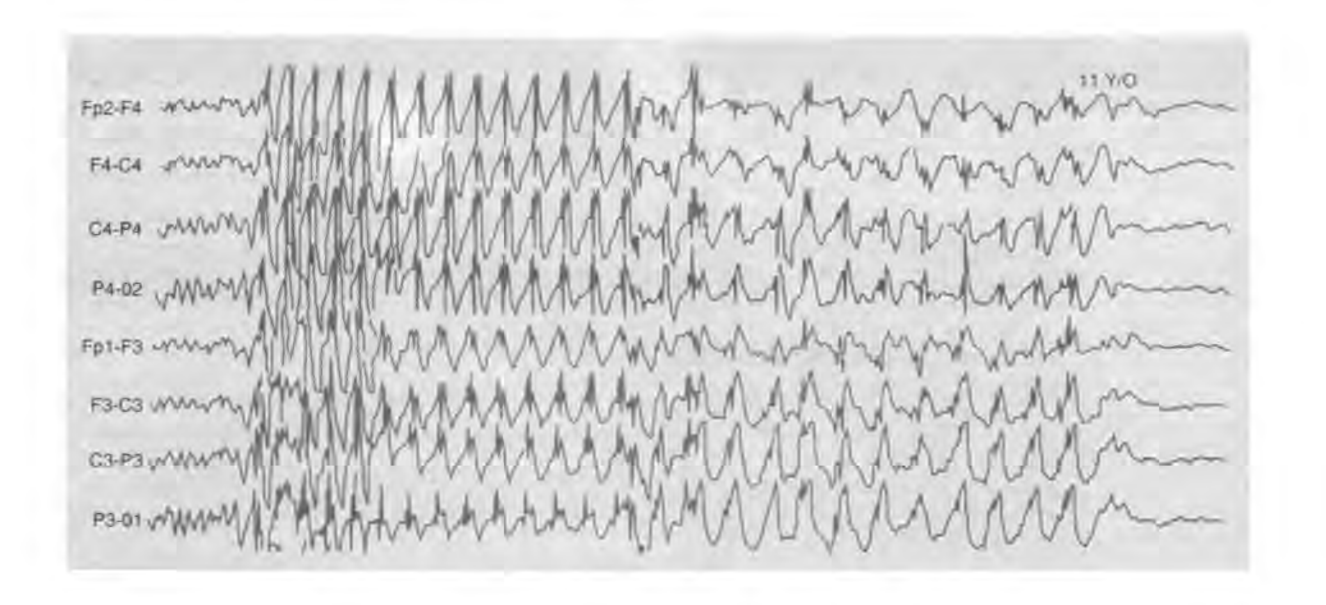
إن التشخيص الدقيق هو حجر الزاوية في العلاج. وللتقييم التشخيصي ثلاثة أهداف (1) تحديد فيما إذا كان لدى المريض صرع. (2) تصنيف النوبات ونمط الصرع بشكل صحيح وتحديد فيما إذا كانت المعلومات السريرية تتناسب مع متلازمة صرعية خاصة (3) للتعرف إذا كان ممكناً على سبب معين. وصف المريض أو الشاهد للنوبة مهم في التشخيص. ويشير نمط الهجمة عادة إلى أسباب حادة مثل السحب الدوائي أو إنتان CNS أو الرضوض أو السكتة الدماغية. وتشير البداية الحديثة لنوبات عند البالغين إلى آفة حديثة داخل القحف وتشير القصة الأكثر إزماناً للهجمات إلى صرع مزمن. وتشير أي علامة بؤرية مذكورة كنسمة أو خلال أو بعد النوبة إلى آفة دماغية بنيوية وتتطلب استقصاء مناسباً. ويشير نمط الهجمة بالإضافة إلى عمر المريض إلى الأنماط المختلفة والأسباب.

يكون الفحص الفيزيائي طبيعياً لدى معظم مرضى الصرع. ويجب ملاحظة العلامات السريرية التالية بقع قهوة بحليب. ورم وعائي وجهي. بقع ناقصة الصباغ. نمش إبطي. بقع shagreen على الجلد. اضطرابات الصباغ والأورام العابية على الشبكية والعلامات العصبية البؤرية التي تشير إلى إمراضية دماغية محددة. وعدم تناظر حجم اليدين والقدمين والوجه يشير إلى شذوذ طويل الأمد في نصف الكرة المخية المقابل للجانب الأصغر ويمكن تحريض نوب الغياب عند المرضى غير المعالجين بإجراء فرط تهوية لمدة 2 - 3 دقائق.

## الفحوص المخبرية

إن EEG هو الفحص الأكثر أهمية في تشخيص الصرع. وإن موجودات EEG مفيدة. وفي بعض الأحيان أساسية لوضع التشخيص وتصنيف النوبات بشكل صحيح والتعرف على المتلازمات الصرعية ووضع القرارات العلاجية وفي حال الترافق مع موجودات سريرية مناسبة فإن أنماط EEG صرعية الشكل المسماة spikes أو الموجات الحادة تدعم بقوة تشخيص الصرع (الشكل 125 - 2) وفي مرضى النوبات الصرعية فإن الانفراغات الكهربائية الصرعية البؤرية تشير إلى صرع بؤري بينما تشير الفعالية صرعية الشكل المعممة إلى الشكل المعمم للصرع. وهناك ملاحظة تستدعي الانتباه وهي أن معظم EEG يجري بين النوبات ولذلك فإن الشذوذات بين النوبات وحدها لا يمكن أن تثبت أو تنفي تشخيص الصرع. ويؤكد الصرع فقط من خلال الموجات الكهربائية المميزة أثناء نوبة سريرية واضحة. وهذا غير شائع خلال إجراء EEG روتيني ومن العوامل الأخرى التي تقلل أهمية موجات EEG هي حدوث شذوذات صرعية الشكل مشابهة في حوالي 2٪ من الأشخاص الطبيعيين. العديد منهم وخاصة عند الأطفال هي علامات لا عرضية لصفة وراثية. وأخيراً فإن الأمواج المشبهة بالأمواج صرعية الشكل والموجات الكاذبة يمكن أن يساء تفسيرها وتعتبر بشكل خاطئ على أنها دليل لنوبات محتملة.

يبدي 40 - 50٪ من مرضى الصرع شذوذات صرعية الشكل على EEG الأولي. ويتعزز احتمال تسجيل الفعالية الصرعية بحرمان المريض من النوم لمدة 24 ساعة قبل الاختبار لذلك ينام المريض خلال فترة من تسجيل EEG. وإن EEG المتسلسل يزيد حصيلة التخطيط الإيجابي. وعدد قليل من مرضى الصرع يحافظون على تخطيط طبيعي على الرغم من كل الجهود المبذولة لتسجيل الشذوذ.




**الشكل 125–2.** الصرع الصغير (الغياب) EEG يظهر نمطاً وصفياً لمركبات موجات 3HZ-Spike الترافق مع نوبات غياب سريرية.

## الدراسات الشعاعية

يكمل MRI الدماغ موجودات EEG بالتعرف على الآليات المرضية الدماغية البنيوية والتي قد تكون السبب في تطور الصرع. ويكشف MRI الغالبية العظمى من آفات الدماغ التي تشكل منشأ للصرع مثل تصلب حصان البحر وشذوذات الهجرة العصبونية وتشوهات الجيب الكهفي. ومن المهم إجراء دراسة شعاعية كاملة بمقاطع إكليلية ومحورية في الزمنين T1 وT2. والمقاطع الإكليلية العمودية على المحور الطولي لحصان البحر حسنت من كشف الضمور والدباق في حصان البحر والموجودات المتعلقة بالصورة المرضية للتصلب الصدغي الأنسي ومنشأ الصرع من الفص الصدغي.

يجب إجراء MRI لكل مريض فوق عمر 18 سنة يشتبه لديه بوجود الصرع وللأطفال الذين لديهم نوبات جزئية (ما عدا الصرع البؤري السليم في الطفولة) أو في حال الموجودات العصبية الشاذة أو شذوذات بؤرية بطيئة الموجة علىEEG .

إن (PET) التصوير بقذف البوزيترون و (SPECT) الطبقي المحوري ذو البث الفوتوني الوحيد يعطي صورة عن وظيفة الدماغ وهذه التقنيات تستعمل الفعالية الفيزيولوجية والمواد الموسومة شعاعياً لتصوير الفعالية الاستقلابية الدماغية (PET) أو الجريان الدموي (SPECT). على سبيل المثال 7٪ من مرضى صرع الفص الصدغي يبدون مناطق بؤرية ناقصة الاستقلاب في تصوير PET بين النوبات والتي تتناسب مع البؤرة الصرعية وتشاهد الشذوذات باستخدام PET أو SPECT في حال MRI طبيعي. ولقد تم البدء بتطوير MRI وظيفي للاستعمالات المشابهة

## فحوص أخرى

من النادر أن تقدم الفحوص الدموية مساعدة تشخيصية لدى أشخاص سليمين إلا من الصرع. وتفيد الفحوص الشاردية واختبارات وظائف الكبد والتعداد الدموي كدراسة أساسية قبل البدء بمضادات الصرع. والفحوص الدموية مهمة لدى المرضى المسنين الذين يعانون من أمراض جهازية حادة أو مزمنة. ويجب التحري عن إدمان المواد (وخاصة الكوكائين) لدى المراهقين والبالغين الشباب الذين يعانون من نوبات غير مفسرة عن طريق الدراسات الدموية أو البولية.

ويستطب البزل القطني فقط في حال الشك بالتهاب سحايا أو التهاب دماغ. تزيد النوبات الصرعية المعممة والمتكررة والحالة الصرعية المحتوى البروتيني لـ CSF وتسبب كثرة الخلايا إلى أكثر من 100 كرية بيضاء/ملم$^3$ لمدة 24-48 ساعة. ولكن كثرة الكريات في CSF يجب أن يعزى للنوبات فقط في الحالات الراجعة ويجب أولاً نفي الحدثيات الالتهابية داخل القحف.

ويجرى ECG لدى أي شخص شاب عند النوبة المعممة الأولى إذا كانت لديه قصة عائلية لحدوث لانظميات والموت المفاجئ غير المفسر أو غياب الوعي النوبي. ويطلب ECG عند كل مريض يعاني من لانظميات أو أمراض صمامية.

## التشخيص التفريقي

ليس كل حادثة نوبية هي نوبة صرعية وإن عدم التعرف على الحالات التي تشبه الصرع يؤدي إلى علاج مؤذ غير فعال وغير ضروري. ويشكل سوء التشخيص النسبة الأكبر من المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج بمضادات الصرع. والعديد من الحالات يمكن أن تشتبه مع الصرع وذلك يعتمد على عمر المريض وطبيعة وظروف الهجمة (الجدول 125 4) كما أن الاضطرابات النوبية غير الصرعية تحدث غالباً بشكل مفاجئ. وتتميز الحوادث المبهمة بسلوك شاذ واستجابات متغايرة وتغير في المقوية العضلية ووضعيات أو حركات مختلفة. وهذه الحالات أكثر شيوعاً وتغيراً عند حدوثها لدى الأطفال منها عند البالغين.

يشير الغشي (الفصل 120) إلى عرض معقد يحدث عندما يكون هناك انخفاض معمم عابر في تروية الدماغ. ويستمر غياب الوعي عدة ثواني فقط. وبشكل غير شائع دقيقة أو أكثر ويحدث الشفاء سريعاً. وإذا كان نقص التروية الدماغي شديداً بشكل كاف فإن نوبة الغشي قد تتضمن وضعية مقوية قصيرة الأمد في الجذع أو عدة نفضات رمعية في الساعدين والساقين (الغشي الاختلاجي).

وبشكل مشابه قد تشتبه بعض أشكال الشقيقة مع الصرع وخاصة إذا كان الصرع لا نموذجياً أو خفيفاً. وإن شقيقة الشريان القاعدي تشاهد عند البالغين الشباب والمراهقين وتتضمن غالباً الوسن وتغير المزاج والارتباك وعدم التوجه والدوار واضطراب بصري ثنائي الجانب واضطراب أو فقدان وعي وتسبب النوبات نفسية المنشأ عادة صرعاً معنداً عند البالغين. والعديد منهم لديه صرع. ويتطلب تأكيد التشخيص EEG مع مراقبة المريض بالفيديو. وبالرغم من قصة الهجمات غير النموذجية وغير النمطية فإن المحرضات العاطفية أو النفسية والمرض النفسي والغياب الكامل للاستجابة لمضادات الصرع وتخطيط الدماغ المتكرر الطبيعي تشير إلى احتمال كون النوبات نفسية المنشأ. وقد تتشابه هجمات الرعب وهجمات القلق مع فرط التهوية والنوبات الجزئية مع أعراض عاطفية أو ذاتية أو حسية خاصة. وإن فرط التهوية طويل الأمد قد يؤدي إلى نفضات عضلية أو تشنج (تكزز) وقد يشعر المصاب بالإغماء.

الجدول 125 – 4. الاضطرابات النوبية غير الصرعية والتي قد تشبه النوبات الصرعية

| |
|---|
| الاضطرابات الحركية: رمعية عضلية – الكنع الرقصي الانتيابي – رنح نوبي – فرط المنعكسات (داء الخوف Startle) |
| الشقيقة المترافقة مع تشوش ذهني، ظفارية قاعدية. |
| الغشي |
| سلوكي نفسي: النوبات نفسية المنشأ – متلازمة فرط التهوية – اضطراب الهلع – الاضطرابات التفارقية |
| الجامود (عادة يترافق مع عدم مقاومة النوم). |
| نوبات نقص التروية الدماغية العابر. |
| فقدان الوعي المؤقت الكحولي |
| نقص سكر الدم |

## المعالجة

إذا أمكن إصلاح سبب النوبات العرضية فإن الأدوية المضادة للصرع غير ضرورية عادة والبالغين الذين عانوا من نوبة وحيدة غير محرضة ولديهم موجودات سريرية ومخبرية طبيعية غالباً لا يحدث لديهم نوبات تالية لذلك لا يستطب إعطاء مضادات الصرع. والمرضى الذين لديهم بالفحص موجودات عصبية بؤرية سريرياً أو شعاعياً أو تخطيطياً مؤهلون أكثر لحدوث النوبات المتكررة وعند هؤلاء المرضى ولاعتبارات اجتماعية نبدأ بالعلاج بعد نوبة وحيدة. ومن جهة أخرى فإن المرضى الطبيعيين والذين يبدو أن استجابتهم للعلاج ستكون قليلة فإن العلاج بعد نوبة وحيدة من النادر أن ينصح به.

وإذا كانت النوبات متكررة فإن الهدف من المعالجة هو إيقاف الهجمات تماماً ويجب استخدام الأدوية المضادة للصرع في الحالات المستطبة (الجدول 125 - 5) وحسب الاعتبارات التالية.

1 - يجب تحديد نمط النوبة وإعطاء الدواء المناسب بالجرعات المعتادة ثم تزاد الجرعة حتى يتم التحكم الكامل بالنوبات أو ظهور الأعراض الجانبية (الجدول 125 – 6).
2 – النوبات قليلة الحدوث تتطلب تغيرات بطيئة في الجرعات الدوائية.
3 – إذا استمرت النوبات حتى عند استخدام الجرعات السامة أو إذا حدث تأثير جانبي كبير نختار دواءً آخر.
4 لا نوقف دواء معين حتى يتم إضافة آخر وإلا فقد تحدث الحالة الصرعية.
5 - إذا استمرت النوبات بعد إعطاء دواءين حتى مستوى الجرعة السمية نفكر بإحالة المريض إلى مركز متخصص لإعطاء علاج مركب ومراقبة النوبات.
6 – إن الجرعات السمية لبعض مضادات الصرع (خاصة فينوتئين والكاربامازبين) قد تسبب نوبات صرعية.

## العلاج الجراحي للصرع

في غالبية المرضى يمكن التحكم بالصرع دوائياً. وعندما لا يتم التحكم بالنوبات بالطرق الدوائية المناسبة بعاملين دوائيين كل على حدا أو بمشاركة دواءين يدعى الصرع حينئذ معند على العلاج الدوائي. وفي حوالي 20٪ من مرضى الصرع لا يمكن التحكم بالنوبات بشكل كامل، ومثل هؤلاء المرضى لديهم خطورة لحصول عواقب للنوبات مثل عدم القدرة على القيادة وتأخر مدرسي أو وظيفي أو في العائلة أو تهديد التعلم الشخصي والأهداف المهنية. وفي حالات معينة مناسبة قد تستطيع الجراحة إيقاف النوبات مع عودة الوظيفة العصبية للطبيعي وإن التحديد الدقيق للبؤرة الصرعية الصغيرة القابلة للاستئصال يتطلب تحريات دقيقة قبل الجراحة. وإن الوقت المثالي لمثل هذه المراقبة والجراحة مقارنة مع التجارب المستمرة للإضافات الدوائية ما زال تحت التقييم.

الجدول 125 – 5. الأدوية المستخدمة لعلاج الأنماط المختلفة من النوبات

| نمط النوبات | الأدوية |
|---|---|
| الجزئية البسيطة والمركبة | Valproat, Phenytoin, Carbamazepine Topiramate, Lamotrigine, gabapentin |
| المعممة ثانوياً | Valproat, Phenytoin, Carbamazepine Topiramate, Lamotrigine, gabapentin |
| النوبات المعممة الأولية | |
| المقوية الرمعية | Phenytoin, Corbamazepine, Valproat, Lamotrigine, |
| الغياب | Lamotrigine, Ethosuximide, Valproat, |
| الرمعية العضلية والمقوية | Clonazepam, Valproat |

الجدول 125 – 6. الأدوية الضادة للصرع الموصوفة بشكل شائع

| الدواء | الجرعة | تكرر الجرعة (الساعة) | التراكيز العلاجية |
|---|---|---|---|
| Corbamazepine | *البالغين* 800 – 1600 مع<br>*الأطفال* 10-40 ملغ/كغ/يوم | 6 – 8 | 6 – 12 ميكروغرام/مل |
| Ethosuximide | *البالغين* 750 – 1500 مع<br>*الأطفال* 10 -75 مع/كغ/يوم | 8 – 12 | 40- 100 ميكروغرام/مل. |
| Lamotrigine | *البالغين* 75 – 200 مع<br>*الأطفال* 1 – 5 مع/كغ | 12 | 4 – 15 ميكروغرام/مل |
| Gabapentin | *البالغين* 900 – 3600 مع | 8 | غير محدد |
| Phenobarbital | *البالغين* 90 – 180 مع<br>*الأطفال* 2 6 مع/كغ/يوم | 24 | 15 – 40 ميكروغرام/مل |
| Phenytoin | *البالغين* 300 500 مع<br>*الأطفال* 4 – 12 مع/كغ/يوم | 24 | 10 – 20 ميكروغرام/مل. |
| Topiramate | 200 – 400 مع | 12 | 2 – 20 ميكروغرام/مل |
| Valproate | *البالغين* 1000 – 3000 مع<br>*الأطفال* 10 – 70 مع/كغ/يوم | 8 | 50 – 120 ميكروغرام/مل. |

## حالات علاجية خاصة

### الحالة الصرعية

في الحالات الصرعية الحركية المعممة الكبرى تتلو النوبات الصرعية بعضها البعض بسرعة حيث تبدأ نوبة جديدة قبل شفاء المريض من النوبة السابقة. قد تحدث الحالة الصرعية في الصرع الجزئي أو المعمم. ويمكن أن يؤدي تتالي الفعالية الصرعية المستمرة الدماغ بشكل دائم والسبب الأشيع لها هو السحب المفاجئ للأدوية المضادة للاختلاج عند مريض لديه صرع معروف والمحرضات الأخرى تتضمن سحب الكحول أو الأدوية عند المعتادين عليها والانتان والرضوض والنزوف والتشؤات. وإن مجرد رؤية المريض في وسط النوبة لا يعني أنه يجب أن يتلقى علاجاً للحالة الصرعية. وإذا تم إثبات الحالة الصرعية فالعلاج عاجل (الجدول 125 7) ويجب البحث عن السبب بأسرع ما يمكن بعد النوبة.

وإن الحالة الحركية الجزئية أو ما يسمى الصرع الجزئي المستمر غير شائعة وتحدث بأشكال متعددة وقد تستمر لساعات أو أيام أو أكثر ويتراوح تواتر النوبات من واحدة كل 3 ثوان إلى عدة نوبات في الثانية. وتتراوح النوبات الحركية بين النفضات الرمعية العضلية المتكررة الموضعة إلى نفضات قد تصيب معظم الطرف أو نصف الجسم. وبشكل عام فإن الآفات الدماغية تسبب نوبات حركية جزئية في الوجه والجزء القاصي من الطرف العلوي بينما آفات جذع الدماغ والنخاع تميل لإحداث فعالية رمعية عضلية دانية وتتضمن الأسباب السكتة الدماغية والرض والتنشؤ والتهاب الدماغ وفي بعض الحالات لا يمكن كشف السبب ويقاوم الصرع الجزئي المستمر كل الجهود العلاجية ويؤدي فرط سكر الدم الشديد إلى حالة حركية جزئية وجزئية معقدة وتتوقف النوبات بتصحيح فرط سكر الدم.

وتؤدي الحالة المعقدة الجزئية إلى حالة مديدة من التخليط مترافقة مع حركات تلقائية ذاتية نمطية وتؤدي بعض النوبات إلى فعالية فصامية الشكل مفاجئة أو فعالية غريبة أخرى. بينما يتميز الآخرون بحالة من الخبل وقد يقاوم المريض المساعدة في حالته غير الطبيعية والتي تستمر لساعات أو حتى أيام. ويظهر EEG عادة موجات بطيئة مستمرة وفعالية ذروية مسيطرة في إحدى أو كلتا المنطقتين الصدغيتين وعادة بشكل غير متناظر وأحياناً يكون التسجيل السطحي شاذاً بشكل خفيف فقط لكن الفعالية صرعية الشكل يمكن اكتشافها عن طريق المساري البلعومية الأنفية أو المساري الموضوعة عميقاً في الدماغ. ولابد من إعطاء العلاج مباشرة لأن تأثيرات النوبات طويلة الأمد قد تؤدي إلى اضطراب دائم في الذاكرة والذكاء.

وتحدث الحالة الغيابية (المترافقة مع الصرع الصغير) بشكلين والأكثر شيوعاً يشبه الحالة الجزئية المعقدة ويتألف من سلوك ذاتي ارتباكي مترافق مع فعالية على EEG بشكل موجة وشوكة بفواصل قصيرة أو بشكل مستمر بتواتر 3 إلى 4 هيرتز وتحدث هذه الحالة في سن البلوغ وأحياناً عند صغار البالغين المصابين بصرع صغير معروف. وتستمر معظم النوبات أقل من 30 دقيقة وإن النوبات المشابهة من الحركات التلقائية المديدة (أيام لأشهر) المترافقة مع تخليط وشذوذات على EEG وأحياناً تخلف عقلي تدريجي يمكن أن يحدث عند مس ليس لديه قصة صرع ومعظم هذه النوبات يمكن إيقافها بإعطاء الديازبيام وريدياً.

الجدول 125 – 7. علاج الحالة الصرعية

| الوقت دقيقة | المراحل |
|---|---|
| 5 - 0 | أعط الاكسجين. تأكد من التهوية الكافية راقب العلامات الحيوية. تخطيط القلب الكهربائي ومقياس الأكسجين. |
| | افتح وريد احصل على عينات دموية لمعايرة الغلوكوز و تعداد كامل والشوارد والسموم ومستويات مضادات الاختلاج. |
| 9 - 6 | أعط الغلوكوز (مسبوقاً بالتيامين عند البالغين) |
| 20 - 10 | أعط وريداً إما 0.1 مع/كغ لورازيبام بمعدل 2 مع/د أو 0.2 مع/كغ ديازيبام بمعدل 5 مع /د يمكن إعادة إعطاء الديازيبام اذا لم تتوقف النوبات بعد 5 دقائق |
| | إذا اعطي لإيقاف الحالة يجب إعطاء الفينتوئين مباشرة لمنع تكرر الحالة. |
| 60 - 21 | إذا استمرت الحالة أعط 15 – 20 ملغ / كغ فينوتئين وريدياً بسرعة لا تزيد عن 50مغ/د عند البالغين و 1 مغ/كغ/د عند الأطفال. |
| 60 < | إذا لم تتوقف الحالة بعد إعطاء 20 ملغ/كغ فينوتئين أعط جرعات إضافية 5 ملغ/كغ إلى جرعة عظمى 30 مع/كغ |
| | إذا استمرت الحالة أعط 20 مع/كغ فينوباربيتال بعد البنزوديازبين تكون التهوية المساعدة مطلوبة عادة إذا استمرت الحالة اعط مخدراً عاماً (مثل بنتوباربيتال) |
| | كما يجب تسجيل مخطط القلب الكهربائي وقد تحتاج إلى الحصار العضلي العصبي |

### الاستشارة الوراثية والحمل

أكثر من 90٪ من النساء اللاتي يستعملن الأدوية المضادة للصرع لديهم أطفال أصحاء وعلى أي حال يجب أن ينصح المرضى الذين لديهم اضطرابات صرعية حول الخطر الوراثي عند الجنين. و 4 – 10٪ من ذرية المرضى الذين لديهم صرع بدئي معمم سيصابون بنوبة أو أكثر مقارنة مع خطورة 1.5٪ لدى الآخرين. ويزداد معدل اختلاطات الحمل بمقدار 1.5 – 3 أضعاف عند المصابات ومنها النزف والانسمام وانفصال المشيمة الباكر والمخاض الباكر. يجب ضبط جرعات الأدوية المضادة للاختلاج خلال الحمل لأن الحجم الدموي يزداد والحركية الدورانية تتغير. ومن المهم مراقبة مستواها الدموي خلال النصف الثاني من الحمل. ويفضل خلال الحمل إعطاء الفيتامينات ومكونات أخرى بما فيها الكالسيوم. وبالتالي تعطى النساء في سن الإنجاب 1 مع من حمض الفوليك يومياً للحماية من الاضطرابات التطورية ويعطى فيتامين K 5 مع فموياً مرتين أسبوعياً

خلال الأسابيع الستة الأخيرة وحقناً للأم والطفل أثناء الولادة وليس الإرضاع الوالدي مضاد استطباب عند اللاتي يتناولن مضادات الصرع.

ويتعرض أطفال الأبوين اللذين يتناولان مضادات الصرع لخطر الإصابة بالعيوب الولادية أكثر بمرتين إلى ثلاث مرات بالنسبة للآخرين. ولكن النوبات تعرض الأم والطفل لخطورة أكبر مقارنة مع النسبة المنخفضة للعيوب الولادية المترافقة مع الأدوية المضادة للصرع ويتهم كل من الفالبروات والكاربامازبين بإضطرابات الأنبوب العصبي. وكذلك فإن استعمال الفينوتئين والفينوباربيتال والتري ميتادون خلال الحمل يترافق مع شذوذات التطور العصبي. واستعمال دواءين أو أكثر يزيد الخطورة ويجب إيقاف العلاج قبل الحمل فقط إذا كان هناك أسباب واضحة مقنعة أن النوبات لن تتكرر ولا يوقف العلاج أثناء الحمل.

### المشاكل النفسية الاجتماعية

إن عدم التحكم الكامل بالصرع وترافقه المعتاد مع المحددات العصبية الأخرى يسبب مشاكل عاطفية كبرى لدى المريض. إضافة لذلك تؤدي الاضطرابات التي تسبب نوبات جزئية معقدة عادة إلى غياب الشخصية وعزلة شديدة. إن انتشار الإحباط والاكتئاب والانتحار أكثر بين مرضى الصرع من الآخرين. ولقد لوحظ نقصان الرغبة الجنسية وانخفاض الفعالية الجنسية عند الرجال الذين يعانون من نوبات معقدة جزئية. ويظهر المرضى المصابين بالصرع دون أذيات دماغية معدلات طبيعية في اختبارات الذكاء والعديد من مرضى الصرع المضبوط ناجحون في كل مجالات الحياة الفنية والمهنية والعمل. وتتم مساعدة المرضى الصرعيين بضبط النوبات بشكل كامل.

ويساعد أيضاً الدعم والتوجيه الاجتماعي المثالي بشكل كبير وحالما تضبط النوبات يجب تشجيع المرضى على العيش بشكل طبيعي مستخدمين حواسهم دليلاً لهم ويفضل تجنب رضوض الجسم والرياضات العنيفة حتى تتم السيطرة على النوبات لمدة سنة مثال: الغطس لعالي والسباحة في الماء العميق أو تحت الماء والتسلق الشاهق والملاكمة وضرب كرة القدم بالرأس ويسمح للمرضى بقيادة السيارة إذا لم تحدث نوبات لفترة معينة غالباً يتم الحصول على الدعم المادي من شركات التأمين على الصحة والحياة. وإن مؤسسة الصرع الأمريكية تساعد مرضى الصرع في النواحي الاجتماعية والمهنية.

## الإنذار

60٪ - 70٪ من مرضى الصرع يحدث لديهم هوادة للمرض لمدة 5 سنوات خلال 10 سنوات من التشخيص ونصف هؤلاء المرضى يتخلصون من النوبات بدون استعمال مضادات الاختلاج. ومن العوامل المؤهبة للتخلص من النوبات الصرع مجهول السبب والفحص العصبي الطبيعي والبدء في الطفولة الباكرة والمتوسطة (باستثناء صرع حديث الولادة).

30٪ من المرضى لديهم صرع شديد يبدأ في الطفولة الباكرة وتستمر النوبات ولا تحدث هوادة. في الولايات المتحدة تشكل الحالات المعندة 1 - 2 لكل 1000 شخص.

## إيقاف مضادات الصرع

توقف الهجمات لدى العديد من مرضى الصرع بالمعالجة الطبية لفترة طويلة. ويمكن إيقاف مضادات الصرع لدى بعضهم بدون حدوث نكس. ويكون السحب الدوائي ناجحاً في حال السيطرة على الصرع منذ البدء وبدواء وحيد ولدى المريض نوبات قليلة نسبياً وإضافة لذلك فإن فترة هوادة تستمر ل 4 سنوات تنقص احتمال النكس وبالعكس فإن نسبة النكس تزداد إذا كانت السيطرة على النوبات صعبة واحتاجت علاجاً متعدداً وإذا كان لدى المريض نوبات مقوية رمعية معممة متعددة قبل السيطرة عليها. وإذا أظهر EEG اضطرابا متوسطا أو شديد الفعالية الدماغية أو مظاهر صرعية الشكل فعالة عند التفكير بإيقاف الدواء.

# أورام الجملة العصبية المركزية

إن أورام الجملة العصبية المركزية تؤدي إلى تأثيرات مخربة وتترافق مع نسبة وفيات عالية. حتى الأورام السليمة نسيجياً قد تكون غير قابلة للاستئصال وبالتالي غير قابلة للشفاء بسبب موقعها. وإن الأورام الخبيثة تعتبر خبيثة لأنه لا يمكن استئصالها جذرياً ولأنها تنكس ونادراً ما تنتقل إلى أعضاء أخرى.

في الطفولة تعتبر أورام الدماغ ثاني أشيع سبب للسرطان وإن نسبة حدوث أورام CNS منخفضة في صغار الشباب ولكنها تزداد في الأعمار المتقدمة وتصل إلى عتبة ثابتة بين 65 و 79 سنة. وتشير بعض الأدلة إلى ارتفاع نسبة حدوث أورام الدماغ البدئية حديثاً عند المسنين ولكن هذه الزيادة قد تعكس تحسن وسائل الكشف أكثر من زيادة نسبة الحدوث. وترتفع نسبة حدوث لمفوما CNS البدئية لدى المصابين بالإيدز.

وإن سبب معظم أورام CNS غير معروف ما عدا الورم الدبقي المترافق مع التعرض للفينيل كلوريد والأورام المختلفة التي تحدث بعد تشعيع الدماغ ولا يوجد عامل بيئي يعتبر سبباً لها وأكثر من ذلك لا يوجد دليل يدعم المنشأ الفيروسي لأورام CNS. المتلازمات الوراثية المترافقة مع زيادة خطر حدوث أورام CNS تتضمن داء فون هيبل-ليندو والتصلب الحدبي ومتلازمة Fraumeni - Li والورم الليفي العصبي وتشكل أقل من 1٪ من أورام CNS البدئية. وبالرغم من أن الشذوذ الصبغي المترافق مع العديد من هذه المتلازمات معروف فإن الآليات النوعية المؤدية لتنشؤات CNS مازالت غير معروفة.

## التصنيف

صنفت منظمة الصحة العالمية أورام الدماغ البدئية بناءً على المنشأ الخلوي. ومعظم أورام CNS ذات منشأ بشروي عصبي وتنجم عن التحول الخبيث للخلايا النجمية والخلايا البطانية والخلايا قليلة التغصنات. وأكثرها شيوعاً الورم الدبقي الذي ينشأ من الخلايا النجمية. وفي مرضى لديهم مرض جهازي خبيث معروف فإن النقائل إلى CNS أكثر احتمالاً من الورم البدئي في CNS.

## التظاهرات السريرية

إن الأعراض الناجمة عن الأورام داخل القحف تنجم عن (1) انضغاط الدماغ بالورم وتواجد وذمة مرافقة (2) الارتشاح وتخرب البارانشيم الدماغي بخلايا الورم. وبسبب الصلابة غير القابلة للتعديل في جوف القحف فإن كلاً من الأورام السليمة والخبيثة نسيجياً يؤدي إلى أعراض وإن كانت هذه الأورام صغيرة. وإن الأعراض الناتجة عن أورام الدماغ البدئية تميل للتطور التدريجي أكثر من الحاد. وبالعكس فإن الأورام الانتقالية تعطي أعراضاً حادة لأنها تنمو بسرعة وتترافق مع وذمة وأكثر من ذلك فإن النزف في الأورام الانتقالية وخاصة سرطان الخلية الكلوية والورم القتاميني وأورام الرئة والسرطانة المشيمية يعطي أعراضاً حادة.

قد يتظاهر مرضى الأورام الدماغية بأعراض معممة تنجم عن ارتفاع الضغط داخل القحف أو يتظاهر بأعراض موضعة ناجمة عن إصابة مناطق معينة ومن الأعراض العامة الصداع وهو الأكثر شيوعاً والعرض الأولي عند نصف المرضى البالغين المصابين بورم دماغي. وبالرغم من ذلك فإن الصداع بشكل عام هو نتيجة ورم دماغي عند نسبة قليلة من مرضى الصداع.

والصداع الناجم عن الورم غالباً يسوء صباحاً وبالمناورات التي تزيد الضغط داخل القحف. وقد يكون الألم موضعاً في جانب الورم في مرضى الأورام الدماغية فوق الخيمة. أما مرضى الأورام تحت الخيمة فعادة يصفون ألماً خلف الحجاج أو خلف الأذن أو في المناطق القفوية. ومن الأعراض العامة الأخرى تغير المزاج أو الشخصية ونقص الشهية وغثيان والإقياء النافوري شائع عند الأطفال ونادر عند البالغين وتحدث النوبات الصرعية البؤرية أو المعممة في حوالي 90٪ من المرضى مع حدوث نوبات تتغير حسب نمط الورم.

وإن الأعراض البؤرية الأخرى لأورام الدماغ تعتمد على توضع الورم فأورام الفص الجبهي قد تصل لحجوم كبيرة قبل أن تجعل الأعراض المريض أو عائلته يطلبون العناية الطبية. وإن الصعوبة المترقية في القدرة على التركيز والتذكر وتغيرات الشخصية وغياب التلقائية قد تحدث في أورام الفص الجبهي وقد يظهر سلس البول واضطراب المشية في آفات الفص الجبهي ثنائية الجانب والتي تشاهد على الأغلب في الأورام الدبقية (Batter fly glioma) أو اللمفوما وقد تظهر المنعكسات البدئية.

وفي أورام الفص الجداري تحدث علامات دقيقة أو موجودات دراماتيكية مثل الخدر الشقي. وقد تتظاهر أورام الفص الجداري الأيمن بعدم توجه مكاني أو عمى شقي أيسر متماثل بينما أورام الفص الجداري الأيسر تسبب حبسة استقبالية أو عمى شقي متماثل أيمن.

وإن إصابة الفصوص الصدغية بالأورام قد تؤدي إلى تغيرات بالشخصية وأهلاس سمعية ونوبات جزئية معقدة وعمى ربعي إذا

كانت الأورام كبيرة كفاية قد تسبب انفتاق المعقف عبر الثلمة الخيمية (انفتاق معقفي).

أما انتقالات أورام CNS البدئية خارج CNS فهو أمر نادر الحدوث جداً. وإن الانتشار عبر المحور العصبي إلى سحايا والنخاع الشوكي قد تحدث في معظم أورام CNS الخبيثة.

# تقييم المريض

## التقييم الشعاعي

إن الفحص العصبي الدقيق يساعد على تحديد مكان الورم الدماغي المشتبه ويجب إجراء CT مع حقن أو MRI لكل المرضى. وإن MRI يفضل على CT في كل المرضى تقريباً لأنه أكثر فائدة في استقصاء الحفرة الخلفية وأكثر حساسية في كشف الغزو البارانشيمي للورم. إذا لم يكن MRI متوفراً فيجرى CT مع حقن. وCT بدون حقن غير كاف لتقييم الأورام البدئية أو الأورام الانتقالية. وقد يفضل CT في تقييم أورام الخلايا الدبقية قليلة التغصنات وأورام المنطقة الصنوبرية والأورام السحائية المتكلسة. ويستطب التصوير الوعائي الدماغي فقط عندما تكون معرفة التروية الدموية للمريض مهمة قبل الاستئصال الجراحي مثل الأورام السحائية المروّاة بغزارة. ويظهر PET مناطق زيادة استقلاب الفلوكوز وقد يحدد الامتداد الأوسع للورم أكثر من CT و MRI.

وهو مفيد بشكل خاص في تقييم الاستجابة للمعالجة أو يقدم دليلاً على نكس الداء بعد المعالجة البدئية.

## الخزعة

إن خزعة الورم الدماغي المحتمل ضرورية لوضع التشخيص النسيجي الدقيق ولكشف الأمراض غير التشوئية مثل الخراجات والاستثناءات تتضمن أورام جذع الدماغ مع دلائل شعاعية على وجود ورم الخلايا النجمية. ويمكن الحصول على النسج إما بفتح الجمجمة أو التصويب المجسم الموجه بـ MRI أو CT.

ولأن المظاهر النسيجية للورم قد تكون مختلطة فإن الخزعات الصغيرة قد تكون غير مفيدة. وعندما يكون الشك عالياً بورم دماغي بدئي فإن التشخيص النسيجي قد يجرى وقت إجراء الجراحة. وبذلك يتم أخذ كمية أكبر من النسيج للفحص التشريحي المرضي وفي 20٪ من مرضى الأورام الانتقالية إلى CNS يكون موضع الورم البدئي غير واضح وهنا تفيد الخزعة في التعرف على المواقع الأولية الأكثر احتمالاً.

## الفحوص التشخيصية الأخرى

يفيد البزل القطني فقط عند الاشتباه بإصابة السحايا الرقيقة بالورم وهو مضاد استطباب في حال وجود كتلة داخل القحف. ولا يجرى EEG روتينياً في مرضى الأورام الدماغية حتى لو كانت النوبات الصرعية إحدى تظاهراته.

# المعالجة

## الاستئصال الجراحي

يجري الاستئصال الجراحي عند غالبية مرضى الأورام البدئية وعند العديد من مرضى الأورام الانتقالية الدماغية الوحيدة. وحتى عندما يكون الشفاء الجراحي غير ممكن فإن استئصال قسم كبير من الورم قد يحسن الأعراض لعدة أشهر وإن تصغير الأورام الدماغية البدئية قد يؤدي إلى تحسين البقيا ولكن العلاقة الواضحة بين امتداد الاستئصال وزمن البقيا ما زالت غير محددة وإن الاستئصال الجراحي الواسع غير ممكن عند معظم مرضى أورام جذع الدماغ بالإضافة إلى أن الاستئصال الجذري غير منصوح به في الأورام المتوضعة في مناطق اللغة والمناطق الحسية الحركية والنوى القاعدية والجسم الثفني بسبب خطورة حصول الأذية العصبية الدائمة ولا يستطب الاستئصال الجراحي في حال اللمفوما لأن هذه الأورام عديدة البؤر وتستجيب للمشاركة بين العلاج الكيماوي والشعاعي.

## العلاج السريع لارتفاع الضغط داخل القحف

معظم مرضى أورام CNS لديهم وذمة دماغية وبعضهم يستفيد من تناول الستيروئيدات القشرية ويعطى الديكساميتازون عادة بسبب نصف عمره الطويل وتتراوح الجرعة المستخدمة لعلاج الوذمة المرافقة للأورام الدماغية بين 16 – 60 مغ/يوم تعطى على جرعات (2 – 4 مرات يومياً).

ويمكن إعطاء الديكساميتازون فموياً لأنه يمتص جيداً من الجهاز الهضمي. وتتحسن الأعراض الناجمة عن الوذمة خلال 48 ساعة وفي الحالات التي تكون فيها الوذمة مهددة للحياة مع علامات التفتق الدماغي يعطى المانيتول بجرعة 0.5 2 غ / كغ وريدياً لإنقاص الضغط داخل القحف ويعطى الديكساميتازون متزامناً معه.

## مضادات الاختلاج

إن المرضى الذين تحدث لديهم نوبات والمرضى المهددين بحدوث هذه النوبات يجب أن يعطوا مضادات الاختلاج قبل إجراء الخزعة أو العمل الجراحي. والعديد منهم لا يحتاج لمتابعة العلاج بمضادات الاختلاج بعد الجراحة.

## العلاج الشعاعي

يمكن إعطاء العلاج الشعاعي بثلاث طرق: كعلاج شعاعي خارجي (تقليدي) أو العلاج ضمن الآفة أو جراحة شعاعية.

ويستخدم في العلاج الشعاعي الخارجي أمواج X موجهة إما إلى كل الدماغ أو إلى أماكن معينة مصابة بالورم. ويترافق تشعيع كامل الدماغ مع انسمام طويل الأمد يتظاهر بعتاهة واضطراب المشية. وبالرغم من أن نسبة الانسمام هذه قليلة في الأشخاص الذين يموتون خلال 1 – 2 سنة من العلاج فإن مدة البقيا الطويلة تزيد نسبة هذه الاختلاطات. والعلاج ضمن الآفة يتضمن زرع مسار دائمة أو مؤقتة في الورم. وبهذه الطريقة نسمح بوصول جرعات عالية من الأشعة إلى

الورم بينما المناطق المحيطة محمية. أما الجراحة الشعاعية فتقوم على تقارب أكثر من 200 حزمة شعاعية إلى ورم صغير واضح الحدود ويمكن إجراؤها إما بالكوبالت 60 (المسمى gammaknife) أو بالمسرع الخطي وتستطب لعلاج الأورام الصغيرة التي لا يمكن الوصول إليها جراحياً.

## العلاج الكيماوي

لا يستعمل كعلاج وحيد في أورام CNS البدئية لكن يستخدم كجزء من علاج متعدد العوامل أقل من 10٪ من مرضى الورم الأرومي الدبقي يستفيدون من هذا العلاج. العائق الأكبر أمام فعالية العلاج هو الحاجز الدموي الدماغي الذي يصاب عادة بالأورام الكبيرة لكن ليس لدرجة أن يسمح للدوران أن يدخل للورم. وإن المحاولات للتغلب على الحاجز بإعطاء الأدوية عن طريق الشرايين لم تنجح. إضافة لذلك فإن الخلايا الورمية لـ CNS مقاومة للأدوية عادة ويعد Carmustine من أكثر الأدوية المدروسة أما TemoZolomide (دواء فموي) فظهرت فعاليته في بعض مرضى الأورام الدبقية الجنينية الناكسة وهو وجيد التحمل.

وإن أورام الخلايا الدبقية قليلة التغصنات حساسة عادة للعلاج الكيماوي وإن مشاركة procarbazine و Vincristine و Lomustine (CCNU) أعطت استجابة في 80٪ أو أقل من المرضى المعالجين بها وتعالج لمفوما CNS بمشاركة العلاج الكيماوي والشعاعي.

## أورام خاصة

### ورم الخلايا النجمية الخبيث

تشير هذه العبارة إلى مجموعة من الأورام المتغايرة وتتضمن الورم الأرومي الدبقي عديد الأشكال - ورم الخلايا النجمية الكشمية ورم الخلايا الدبقية قليلة التغصنات الكشمي. بعض مرضى هذه الأورام لديهم مظاهر نسيجية مختلطة في كلا الأورام عالية ومنخفضة الدرجة.

يتميز الورم الأرومي الدبقي عديد الأشكال بالإنذار الأسوأ من بين الأورام الدبقية الكشمية ومتوسط البقيا أقل من 12 شهراً ويستخدم العلاج الجراحي والشعاعي معاً لتحسين الأعراض ونوعية الحياة. وفي المرضى الصغار وذوي الوظيفة الجيدة فإن العلاج الكيماوي يطيل البقيا. لكن الدراسات أظهرت أن هذه الإطالة قد تعكس بشكل طفيف تأثير الانتقاء المتميز (selection bias) وعندما يبدأ المرض يكون الاستئصال الجراحي والعلاج ضمن الآفة والجراحة الشعاعية والعلاج الكيماوي كلها مفيدة لكن الفائدة قصيرة الأمد.

وبالمقابل فإن أورام الخلايا النجمية الكشمية وأورام الخلايا الدبقية قليلة التغصنات الكشمية تترافق مع وسطي بقيا 4 - 5 سنوات ويستفيد مرضى الأورام الدبقية قليلة التغصنات الكشمية وأورام البنى النسيجية المتعددة على العلاج الكيماوي المعطى بعد الاستئصال الجراحي أكثر. وقد استخدمت كل من (Carmustine) (BCNU) ومشاركة من Procarbazine وCCNU وvincristine في هذه الحالة. ويعالج مرضى الأورام الناكسة بنفس طريقة معالجة الورم الأرومي الدبقي عديد الأشكال.

### الورم السحائي

ينشأ خارج الدماغ وينمو ببطء وقد يشاهد صدفة خلال تقييم أعراض أخرى. وهذه الأورام سليمة نسيجياً في 90٪ من الحالات وتميل لأن تنشأ على السطح الظهري للدماغ على طول مشول المخ وعلى الحافة الوتدية أو ضمن البطينات الجانبية أو في قاعدة القحف أو قريباً من العصب البصري.

ولا بد من محاولة الاستئصال الكامل لهذه الأورام لأن خطر النكس يتعلق بمدى الاستئصال على سبيل المثال وفي مرضى لم يتم الاستئصال لديهم أو تخثير الاتصالات مع الجافية فإن خطورة النكس خلال العقدين التاليين تصل إلى 20٪.

لدى هؤلاء المرضى ولدى مرضى الاستئصال الجزئي يجب إعطاء المعالجة الشعاعية بعد الجراحة. وفي مرضى الأورام السحائية الجنينية يستطب إعطاء المعالجة الشعاعية بغض النظر عن امتداد الاستئصال. ولا تستخدم المعالجة الكيماوية.

### لمفوما CNS

زادت نسبة اللمفومات البدئية في CNS بين المثبطين مناعياً والسليمين مناعياً وقد تنشأ هذه اللمفومات من الخلايا اللمفاوية التي تهاجر من وإلى CNS. وبالتعريف فإن مريض اللمفوما البدئية ليس لديه دليل على اللمفوما خارج CNS. وأكثر ما تحدث عميقاً في الفص الجبهي ولذلك فمن غير الشائع أن تتظاهر بالنوبات الصرعية كما في الأورام البدئية والانتقالية الأخرى. ويشكو المريض عادة من صداع وتغير شخصية وأعراض بؤرية تتعلق بموقع الورم. حوالي 40٪ من المرضى السليمين مناعياً و 100٪ من المرضى المصابين بالايدز لديهم لمفوما عديدة البؤر عند التشخيص وأكثر من 40٪ لديهم إصابة بالسحايا الرقيقة لكن مثل هذه الإصابة من النادر أن تكون عرضية والأماكن الأخرى المحتملة هي عين واحدة أو الاثنتين في 20٪ من المرضى.

يتطلب العلاج أولاً التشخيص الصحيح لأن المرض عادة عديد البؤر فقد يشتبه مع الأورام الانتقالية من أورام صلبة أخرى. ولا يستطب هنا الاستئصال الجراحي ويتضمن العلاج إعطاء الستيروئيدات القشرية التي تعطي استجابة جيدة بسبب التأثير السام للستيروئيد على الخلايا اللمفاوية. ولكن العلاج بالستيروئيدات غير كاف ومعظم المرضى يعالجون بالمشاركة بين العلاج الكيماوي الجهازي المعطى قبل تشعيع الدماغ كاملاً. والمعالجة الكيماوية المتعددة المستخدمة هي نفسها المستخدمة في علاج لمفوما لاهودجكن الجهازية وتصل نسبة البقيا لخمس سنوات المترافقة بالعلاج المشترك إلى 30٪

وبعض الذي لديهم استجابة كاملة للعلاج الكيماوي قد يؤجل تشعيع الدماغ لمحاولة تخفيف التأثيرات اللاحقة لتشعيع الدماغ.

## الأورام الانتقالية للدماغ

إن معظم الأورام داخل القحف منتقلة من مناطق أخرى. والأورام التي تنتقل عادة إلى الدماغ هي سرطان الرئة والثدي والميلانوما ولكن تقريباً أي ورم صلب يمكن أن ينتقل للدماغ.

يعاني المرضى من صداع ونوبات صرعية وأعراض بؤرية تعكس مكان الإصابة بالإضافة إلى الاكتئاب وتغير الحالة العقلية.

والنقائل عادة عديدة البؤر مع أن سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الخلية الكلوية يتظاهر كنقيلة وحيدة. إن النمو السريع للأورام قد يسبب وذمة شديدة. علاج النقائل يكون عادة بالستيروئيدات القشرية والعلاج الشعاعي. وقد تتحسن الأعراض الناجمة عن الوذمة الدماغية خلال ساعات من إعطاء الديكساميتازون. ويستطب العلاج الجراحي في مرضى الانتقال الوحيد أو الورم سهل الاستئصال إذا كان المرض الخبيث الجهازي مسيطر عليه بشكل جيد. معظم العوامل الكيماوية لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي لذلك فإن نقائل CNSما عدا سرطان الرئة صغير الخلايا لا تستجيب عادة للعلاج الكيماوي الجهازي.

## أورام الحبل الشوكي

وهي أقل شيوعاً من أورام الدماغ. وتقسم إلى أورام خارج الجافية (خارج الكيس السحائي) وأورام داخل الجافية. معظم الأورام خارج الجافية هي نقائل من مواقع أخرى منها سرطان الرئة والثدي والبروستات. وتوصف الأورام داخل الجافية بأنها إما خارج النخاع (تنشأ خارج الحبل الشوكي) أو داخل النخاع (ضمن الحبل الشوكي) ومن الأمثلة على الأورام خارج النخاعية الشوانوما والأورام السحائية ويعد ورم الخلايا البطانية وورم الخلايا النجمية أشيع الأورام داخل النخاع. وأكثر الأماكن شيوعاً للأورام الشوكية هي المنطقة الصدرية. تحدث أعراض ناجمة عن انضغاط البنى الطبيعية بورم أو بسبب اضطراب التروية الدموية أكثر من كونها ناجمة عن غزو البارانشيم بالورم.

ومن الأعراض الباكرة ألم الظهر والخدر البعيد يتلوها فقدان الحس والضعف تحت مستوى الورم وفقدان السيطرة على المثانة والشرج.

ويعتبر MRI التقييم الأكثر فائدة في حال الاشتباه بورم في النخاع وقد حل محل تصوير النخاع في معظم الحالات ويستطب التقييم السريع والعلاج في الحالات المترقية.

علاج الأورام النخاعية البدئية جراحي. ويتبع استئصال أورام الخلية النجمية عالية الدرجة بالعلاج الشعاعي بينما فائدته في باقي الأورام غير واضحة. وتعالج الانتقالات فوق الجافية بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية والجراحة أو الأشعة. ومع أن فعالية المعالجة الشعاعية هي بنفس فعالية المعالجة الجراحية في العديد من المرضى فإن إزالة الضغط جراحياً مستطب في مرضى لديهم أعراض حديثة البدء وفي أولئك الذين لم يحدد لديهم المظاهر المرضية للورم بعد.



الفصل 127

# الأمراض الخمجية للجملة العصبية المركزية

قد يصاب الجهاز العصبي بالطيف نفسه من الانتانات التي تصيب بقية الجسم وإن كلاً من الانتانات الجرثومية والفطرية والطفيلية والفيروسية مشروحة في الفصل 16. وسنركز هنا على انتانات الدماغ والنخاع الشوكي التي تتركز في CNS إما كخراجات ضمن البارانشيم نفسه أو كإنتانات حول السحايا. وسنناقش تظاهرات إنتان CNS في المناطق الأخرى من الجسم. وأخيراً فإن مجموعة من الانتانات ذات العلامات السريرية المقتصرة على الدماغ والنخاع الشوكي - أمراض Prion قد تمت مناقشتها.

## خراجات الدماغ

تؤدي إلى أعراض وموجودات مشابهة للآفات الشاغلة للحيز الأخرى مثل أورام الدماغ ولكنها عادة تتطور بشكل أسرع وتصيب بشكل أكثر شيوعاً البنى السحائية. وهي تنشأ أو تمتد من المناطق خارج المخية وتكون ناجمة عن (1) نقائل محمولة عن طريق الدم من منشأ غير معروف رئة أو قلب (2) انتقالات مباشرة عن إنتانات الأماكن حول السحائية (التهاب أذن - التهاب العظم والنقي القحفي - التهاب الجيوب) ومناطق إنتانات رض رأسي حديث أو عمليات جراحية ومناطق انتانية مترافقة مع أمراض قلبية مزرقة ولادية. ومن أكثر العوامل المرضة المعزولة الهوائيات والعقديات الهوائية الدقيقة واللاهوائيات سلبية الغرام والعنقوديات. أما الفطور الشعية والنوكارديا والمبيضات فهي أقل شيوعاً. وعادة يكون الانتان عديد الجراثيم. وتشاهد الخراجات سلبية الزرع من العينات الجراحية في 30٪ من المرضى المعالجين بالصادات وفي 5٪ من المرضى غير المعالجين.

### التشخيص

قد تكون العلامات الجهازية للإنتانات قليلة أو غائبة وحوالي نصف المرضى لا تحدث عندهم حمى أو كثرة الكريات البيض وإن صلابة النقرة نادرة إلا في حال ارتفاع الضغط داخل القحف والأعراض التي يشكو منها المريض ما عدا تلك الناجمة عن امتداد الكتلة داخل القحف (الجدول 127 1) هي الصداع ذو البداية الحديثة وهو العرض الأكثر شيوعاً. وإذا لم تعالج الآلية فإن الصداع يزداد في الشدة وتظهر علامات بؤرية مثل الخزل الشقي أو الحبسة ويليها تركين وسبات. وقد تكون فترة تطورها قصيرة ساعات أو طويلة أيام لأسابيع في العضويات غير الفعالة. قد تحدث النوبات الاختلاجية في الخراجات التي تصيب المادة القشرية الرمادية ويجب ألا يجرى فحص CSF من أجل التشخيص لأنه قليل الفعالية وقد يكون طبيعياً. وعلاوة على ذلك فإن الخراجات تمتد بسرعة وقد يحرض البزل القطني التفتق غير الخيمة. ويستخدم CT مع الحقن وMRI للتشخيص ولمتابعة الاستجابة للعلاج. ويعتبر MRI أفضل في كشف الخراجات المتعددة وخراجات الحفرة الخلفية. وباستخدام مادة الغادولينيوم الظليلة عبر الوريد فإن MRI أفضل في إيضاح التهاب الدماغ ودرجة تأثير الكتلة المترافق مع الخثار الوريدي والاستجابة للعلاج.

### العلاج

تعالج الخراجات القيحية بالصادات وحدها أو مشركة مع البزل الجراحي أو الاستئصال. وتستطب الجراحة إذا وجد تأثير كبير للكتلة أو إذا كانت الخراجة تتصل مع سطح البطين (تزيد من احتمال التمزق الخطير إلى الجهاز البطيني) وتستطب إذا كانت الآفة في الحفرة الخلفية (مع احتمال انضغاط جذع الدماغ) أو إذا كانت كبيرة (قطرها > 3سم) أو إذا كانت معندة على العلاج الطبي. وإن الصادات وحدها مفيدة في حال الخراجات التي لا يمكن الوصول إليها جراحياً وفي الخراجات المتعددة (تشاهد في 10٪ من المرضى) أو في المراحل الباكرة من التهاب الدماغ وإذا لم يتم التعرف على العامل المسبب فإن الصادات يجب أن تغطي العضويات الأكثر احتمالاً (العقديات و اللاهوائيات) والعلاج الشائع المستخدم هو سفترياكسون (أو أدوية الجيل الثالث من السفالوسبورينات المؤثرة على العقديات مثل السفوتاكسيم) 2غ وريدياً مرة واحدة يومياً بالإضافة للمترونيدازول 500 مغ وريدياً أو فموياً 3 مرات يومياً. وفي حال الشك بالإصابة بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميتسللين (مثل الانتان بعد الجراحة أو باستعمال الأدوية الوريدية) فيضاف الفانكومايسين 30 - 40 مغ /كغ/يوم مقسمة على 2 - 3 جرعات.

ويمكن مراقبة زوال الخراجة بـ CT أو MRI. وفي حال بزل الخراجة أو استئصالها جراحياً فالمعالجة بالصادات الموجهة للعضويات المعزولة يجب أن تستمر 4 - 6 أسابيع وإذا استعمل العلاج الطبي

الجدول 127 – 1. الخراجات الدماغية المظاهر السريرية في 43 مريض

| المظاهر | النسبة المئوية |
|---|---|
| الصداع | 72 |
| الوسن | 71 |
| الحمى | 60 |
| صلابة النقرة | 49 |
| الغثيان والإقياء | 38 |
| الاختلاجات | 35 |
| شلل العضلات العينية | 29 |
| التخليط | 26 |
| اضطرابات بصرية | 21 |
| ضعف عضلي | 21 |
| رتة | 12 |
| خبل | 12 |
| وذمة حليمة و حبسة خزل شقي، دوار | 10 أو أقل |

بدون جراحة يجب أن يستمر العلاج 6 – 8 أسابيع ويوجد دائماً تحسن ولكن لا تزول الشذوذات على CT وخاصة في المرضى المعالجين دوائياً. وإن وجود تعزيز في نهاية العلاج يشير إلى خطورة النكس الذي يجب متابعته بدقة بالمسح بعد انتهاء العلاج. وتتناسب النتائج عكسياً مع حجم الخراجة ودرجة الاعتلال الوظيفي العصبي عند المراجعة. وبشكل أقل مع العمر أو السبب أو عدد الخراجات أو استخدام الستيروئيدات القشرية.

## الدبيلة تحت الجافية Subdural Empyema

تشير إلى الانتان في الفراغ الفاصل بين الأم الجافية والعنكبوت وهي مسؤولة عن خمس الانتانات المحددة داخل القحف وتنجم عن الامتداد المباشر أو غير المباشر من انتان الجيوب الأنفية عبر انتان الوريد الخثري الراجع أو بشكل أقل من التهاب الأذن المزمن غير المعالج. والدبيلة وحيدة الجانب هي الأكثر شيوعاً لأن المشول المخي يمنع المرور عبر الخط المتوسط ولكن قد تحدث الدبيلات ثنائية الجانب أو المتعددة. وقد يتطور التهاب الوريد الخثري القشري أو خراجات الدماغ في ربع الحالات.

تعكس الأعراض بشكل أساسي التهاب الأذن المزمن أو التهاب الجيوب حيث يتراكب كل من الصداع الجانبي (تظاهرة دائمة) والحمى وتغيم الوعي ويلي ذلك الإقياء والعلامات السحائية والشذوذات العصبية البؤرية (الخزل الشقي أو النوبات الصرعية) وإذا لم يعالج المرض يتفاقم تغيم الوعي وتؤدي الكتلة الانتانية وتوذم الدماغ الأساسي مباشرة إلى خثار وريدي أو الموت من التفتق. والتشخيص التفريقي الأهم هو التهاب السحايا. وتحدث صلابة النقرة وتغيم الوعي في كليهما ولكن وذمة الحليمة والأعراض الجانبية أكثر شيوعاً في الدبيلة. CT مع حقن أوMRI مشخصان للدبيلة حيث تظهر كتلة خارج محورية هلالية الشكل ذات حافة معززة للمادة الظليلة تتوضع مباشرة تحت السطح الداخلي للقحف فوق التحدبات الدماغية أو ضمن الشقوق الدماغية. ويكشف MRI الوذمة الدماغية البارانشيمية المسببة بالإضافة للإنتان نفسه. ويحتاج العلاج مشاركة التفجير الجراحي السريع للجوف القيحي مع جرعات عالية من الصادات الوريدية الموجهة ضد العضويات التي وجدت عند فتح القحف.

## التهاب الأذن الخارجية الخبيث:

يحدث لدى المسنين المصابين بالداء السكري وينجم عن الزوائف الزنجارية ويتطور بسرعة ويترافق مع ألم بالأذن وتورم وجهي والتهاب عظم ونقي لقاعدة القحف والتهاب سحايا قيحي مترافق مع شلل الأعصاب القحفية المتعدد. ومن المهم البدء بالعلاج الفوري بالبنسلين المضاد للزوائف أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيد أو سيبر وفلوكساسين بالإضافة إلى التنضير الجراحي والتفجير. نسبة الوفيات عالية.

## الخراجة النخاعية فوق الجافية:

قد يسبب الانتان في المسافة فوق الجافية حول النخاع الشوكي الشلل والموت لكنه يستجيب للعلاج عادة. نسبة الحدوث 0.5 – 1 لكل 10 آلاف من مراجعي المشافي في الولايات المتحدة وتزداد نسبته عند مستخدمي الأدوية الوريدية. ويحدث لدى المريض ترفع حروري (38 – 39) ويتظاهر بألم عنقي أو ظهري حاد أو تحت حاد مع مضض بؤري بالقرع وهو علامة ثابتة ويشيع الصداع وصلابة العنق وقد يلتبس الألم مع ألم العصب الوركي أو من سبب بطني حشوي أو ألم جدار الصدر أو أمراض الأقراص الفقرية الرقبية وإذا لم تلاحظ الحالة في هذه المرحلة قد تتطور الأعراض بسرعة خلال عدة ساعات أو أيام لتؤدي إلى ضعف عضلي وأخيراً يحدث الشلل في المنطقة البعيدة عن مستوى الانتان من النخاع وفي مثل هذه الحالة السريرية يجب أن نشك بالخراجة النخاعية فوق الجافية ونبدأ بالصادات الجهازية وإجراء الدراسات الشعاعية العصبية المؤكدة ويتضمن التشخيص التفريقي الآفات الانضغاطية والالتهابية التي تصيب النخاع الشوكي (التهاب النخاع المعترض انفتاق النواة اللبية. نزف فوق الجافية – الأورام الانتقالية). والتي يمكن تحديدها بواسطة MRI .

### الفيزيولوجيا المرضية

ينشأ إنتان المسافة فوق الجافية من انتشار العدوى أو بالطريق الدموي من مكان بعيد وتعتبر الانتانات الجلدية من أكثر المصادر وخاصة عند مستخدمي الأدوية الوريدية. والمصادر البطنية والبولية والتنفسية شائعة أيضاً. ويشير تشريح المسافة فوق الجافية إلى مكان الخراجة. وتتناسب الانتانات فوق الجافية مع حجم المسافة فوق الجافية. ولأن حجم القناة داخل الفقرية يبقى ثابتاً نسبياً بينما يتغير محيط النخاع

الشوكي فإن تشكل الخراجات أعظمي في المنطقة الصدرية والقطنية وقليل في ضخامة الحبل الرقبي.

## الجراثيم المسببة

يمكن التعرف عليها عن طريق الزرع أو بتلوين غرام للقيح المأخوذ أثناء الاكتشاف (90٪ من الحالات) أو بزرع الدم (60 90٪) أو CSF (20٪) وتشكل العنقوديات المذهبة معظم الحالات ويليها العقديات واللاهوائيات سلبية الغرام وتبقى الخراجات السلية شائعة الحدوث وتشكل 25٪ من الحالات عند عاليي الخطورة.

## العلاج

يجب إعطاء البنسلين المقاوم للبنسليناز (نافسللين 12غ/يوم أو أوكساسللين 12غ/يوم) بشكل تجريبي كعلاج مضاد للعنقوديات المسببة للإنتان الجرثومي المفترض ما لم يظهر الزرع والتحسس غير ذلك. وفي حال الشك بالمقاومة للميتسللين يعطى الفانكوميسين 20 30 مغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين وحسب شدة المرض يضاف تغطية لسلبيات الغرام بالجيل الثالث من السيفالوسبورينات أو الكينولون. كان يظن أن إزالة الضغط جراحياً أساسي في كل الحالات ولكن حالياً التشخيص الباكر بـ MRI سمح بتطبيق العلاج الدوائي الفعال قبل حدوث الاختلاطات العصبية.

## خثار الجيب الكهفي الانتاني

يتظاهر بصداع وألم وجهي جانبي ويتبعها بعد عدة أيام إلى أسابيع حمى وإصابة في الحجاج والتي تؤدي إلى جحوظ ووذمة بالملتحمة بسبب انسداد الوريد العيني ويتلوها بسرعة شلل الأعصاب المحركة العينية ومع الوقت يحدث اضطراب حسي في منطقة الفرعين I وII للعصب مثلث التوائم ونقص في المنعكس القرني. ويلي ذلك انتشار الانتان إلى محتويات الحجاج مع وذمة حليمة خفيفة ونقص قدرة بصرية يترقى أحياناً إلى عمى. وإن الامتداد إلى الجيب الكهفي المقابل أو إلى الجيوب القحفية الأخرى مع احتشاء الدماغ أو ارتفاع الضغط داخل القحف الثانوي واضطراب التصريف الوريدي قد يؤدي إلى خبل وسبات وموت. ويكون CSF غير طبيعي تقريباً في كل الحالات وأحياناً تكون محتوياته مشابهة لالتهاب السحايا القيحي أو الانتان ما حول السحايا. والسبب الأكثر شيوعاً هو العنقوديات وأقل من ذلك العقديات والرئويات وسجلت حالات من الإصابة باللاهوائيات. ويتضمن التقييم الشعاعي تصوير الجيوب مع التركيز على الجيب الوتدي والجيوب الغربالية.

يظهر MRI (مع حقن الغادولينيوم أو بدونه) الخثار الوريدي بإيضاح نقص الإفراغ (Flow Void) الطبيعي ضمن البنى الوعائية.

ويتطلب العلاج التشخيص المبكر والتفجير السريع للجيوب المجاورة للأنف المصابة بالإضافة إلى الأدوية المضادة للعنقوديات مثل نافسللين أو أوكساسللين وريدياً.

## خثار الجيب الجانبي

ينتج عن الانتان الحاد أو المزمن في الأذن الوسطى وتشمل الأعراض ألم أذني يتلوه بعد عدة أسابيع حمى وصداع وغثيان وإقياء ودوار. وتكون موجودات الفحص الأذني غير طبيعية وقد يلاحظ تورم الخشاء وقد يحدث شلل العصب السادس ووذمة حليمة العصب البصري ونادراً ما تظهر علامات عصبية بؤرية أخرى ونعالج بإعطاء الصادات وريدياً لتغطية العنقوديات واللاهوائيات (نافسللين أو أوكساسللين مع البنسلين أو الميترونيدازول) وقد يتطلب العلاج التفجير الجراحي (حج الخشاء).

## خثار الجيب السهمي الانتاني

غير شائع ويحدث كأحد عقابيل التهاب السحايا القيحي أو إنتان الجيوب الغربالية أو الفكية مع انتشار الانتان عبر الأقنية الوريدية أو إنتان كسور القحف المركبة أو بشكل نادر إنتان الجروح الجراحية العصبية. وتتضمن الأعراض تظاهرات ارتفاع الضغط داخل القحف (صداع - غثيان - إقياء) والتي تتطور بسرعة إلى خبل ثم سبات.

## الاختلاطات العصبية لالتهاب الشغاف الخمجي

تحدث عند حوالي ثلث المرضى المصابين بالتهاب الشغاف الخمجي وتزيد نسبة الوفيات ثلاثة أضعاف. وتنشأ معظم الحالات عن التنبتات الصمامية. ويؤدي التهاب شغاف الصمام التاجي إلى صمات دقاقية (وليس جهازية) بشكل أكبر. معظم الصمات بغض النظر عن السبب الجرثومي للإنتان تحدث قبل العلاج أو في بداية العلاج. وتنخفض خطورة الانصمام بشكل كبير بالعلاج لمدة أسبوعين. تتوزع الصمات الدماغية حسب الجريان الدموي الدماغي لذلك تتوضع معظم الصمات محيطياً في فروع الشريان الدماغي المتوسط مما يؤدي إلى خزل شقي وأحياناً نوبات صرعية بؤرية.

وتعد أمهات الدم الفطرية إحدى اختلاطات التهاب الشغاف الخمجي في 2 - 10٪ من الحالات وهي أكثر شيوعاً في المرض الحاد من تحت الحاد. والشريان المخي الأوسط هو الأكثر إصابة حيث تتوضع أمهات الدم في القسم القاصي مما يميزها عن أمهات الدم الولادية. قد يختلط التهاب الشغاف مع الخراجات الصغيرة ولكن الخراجات الكبيرة نادرة الحدوث وتحدث أكثر في المرض الحاد من تحت الحاد. وتؤدي الخراجات الصغيرة المتعددة إلى اعتلال دماغي

منتشر مشابه لما يشاهد في انتان الدم، ومثل هذه الآفات قد لا يمكن مشاهدتها على CT ولا يمكن تفجيرها جراحياً. يستطب علاج المرض البدئي بالصادات. وتكون موجودات CSF غير طبيعية في 70٪ من الحالات وقد تشبه حالة التهاب السحايا القيحي (سيطرة عديدات النوى وارتفاع مستوى البروتين وانخفاض السكر) أو قد تشبه حالة الانتان ما حول السحايا (سيطرة اللمفاويات، ارتفاع خفيف في البروتين ومستوى السكر طبيعي).

## أمراض البريون

عزي عدد من الأمراض البشرية إلى بروتين انتاني فريد يدعى Prion وتتضمن أمراضه داء كروترفيلد جاكوب CJD (يدعى أيضاً اعتلال الدماغ الإسفنجي تحت الحاد) والكورو القاتل. وأمراض البريون أمراض فريدة كونها قد تكون وراثية وقد تحدث عفوياً أو قد تكون مكتسبة بالتلوث بالعامل الممرض. وظهور داءCJD في بريطانيا مترافقاً مع اعتلال الدماغ الإسفنجي عند البقر وتلوث لحوم البقر زاد الاهتمام بهذه المجموعة من الأمراض.

### داء كروتز فيلرجاكوب CJD

يشاهد على امتداد العالم مع نسبة حدوث 0.5 1 لكل مليون سنوياً. معظم الحالات فرادية 5 - 15٪ موروثة كنمط سائد جسمي. وتحدث نسبة عالية من المرض العائلي في سلالة الشعب اليهودي من ليبيا وشمال إفريقيا حيث تكون النسبة السنوية 31.3 لكل مليون. وقد يكون المرض علاجي المنشأ عند متلقيي هرمون النمو من مجموعة غدد نخامية بشرية وقد تحدث بعد زرع القرنية أو الأم الجافية من ميت وقد تتلو استخدام الكترودات التصوير المجسم عميقاً داخل القحف.

GJDكثيراً ما يشخص بشكل خاطئ في البداية وتتضمن الأعراض البدئية نماذج نوم مضطربة واضطراب الشهية وفقدان الوزن وتغير السلوك الجنسي واضطراب الذاكرة والتركيز. ومن الأعراض الباكرة اضطراب التوجه والأهلاس وعدم الثبات العاطفي ثم يحدث عند المريض عتاهة سريعة الترقي مترافقة مع رمع عضلي (في حوالي 90٪ من المرضى) وتحرض الحركات الرمعية العضلية بالمنبهات اللمسية والسمعية والبصرية.

وتحدث السكتة ذات البداية المفاجئة في 10 - 15٪ من المرضى ومن التظاهرات الواضحة الأخرى النوبات الصرعية واعتلال الوظائف الذاتية وأمراض العصبون المحرك السفلي والتي تشير إلى التصلب الجانبي الضموري. ويحدث الرنح المخيخي في ثلث الحالات. الرباعية السريرية التي تدعم تشخيص CJD تتألف من العتاهة المترقية تحت الحادة الرمع العضلي معقدات دورية وصفية على CSF- EEG طبيعي، وتصوير الدماغ طبيعي بشكل وصفي حتى في المراحل المتأخرة من المرض حيث يحدث ضمور دماغي مترق. إن دراسة CSF الروتينية طبيعية بشكل عام ويعتبر فحصCSF للبحث عن البروتين 14 - 3 - 3 في سياق قصة سريرية مناسبة عالي الحساسية والنوعية لـCJD، لا يوجد علاج فعال ويترقى المرض بشكل معند وتحدث الوفاة عادة خلال سنة من بداية الأعراض (يتراوح بين 1 - 130 شهراً).

وبالرغم من أن المرض غير معد في الحالات العادية فهناك خطورة عند التعامل مع المواد الملوثة ببروتين البريون. ويجب ارتداء القفازات عند التعامل مع الدم وCSF وسوائل الجسم الأخرى ويجب تعقيم الأدوات بالصاد الموصد البخاري لمدة ساعة بالدرجة 132 أو لمدة 4.5 ساعة بالدرجة 121 أو بنقعها بمحلول 1-N-sodiumhydroxide لمدة ساعة في حرارة الغرفة.

XVIII الفصل 128

# الاضطرابات الالتهابية المزيلة للنخاعين

يشير زوال النخاعين إلى الآليات التي يتأذى فيها النخاعين في الجملة العصبية المركزية أو المحيطية. إن أمراض النخاعين في الأعصاب المحيطية قد تمت مناقشتها في الفصل 129. قد تكون أمراض النخاعين CNS وراثية أو مكتسبة. ويعد التصلب المتعدد أشيع أمراض النخاعين المكتسبة. تتضمن أمراض النخاعين الموروثة مشاكل تصنع النخاعين ويشار إليها أحياناً بعسر تصنع النخاعين مقابلة لنزع النخاعين. ويدرج (الجدول 128-1) الاضطرابات الشائعة للنخاعين.

## التصلب المتعدد: MS

يعرف سريرياً بأعراضه الوصفية وعلاماته وترقي المرض. تتراوح مع اختلاف الشعوب بين 1.5-11 لكل 100 ألف وقد تكون نسبة الحدوث في ازدياد وتحدث الأعراض الأولية لـ MS بين عمر 15 و 50 سنة وهو أكثر شيوعاً عند الإناث وقد ترافق النوبات الشخصية لزوال النخاعين الالتهابي مع أعراض سريرية تسمى النكس Relapse يليها في معظم الحالات درجات من الشفاء مؤدية إلى وصفي شفاء-نكس المشاهد باكراً في سياق المرض. ويتطلب التشخيص الأعراض العصبية المتقطعة أو المترقية مدعومة بدليل على اثنتين أو أكثر من آفات المادة البيضاء لـ CNS والحادثة في عمر مناسب مع فقدان تفسير بديل مثل السكتات الدماغية المتكررة أو الذئبة الحمامية الجهازية. ويعتمد التشخيص على المظاهر السريرية. أما الفحوص المخبرية فتدعم التشخيص ولكنها ليست مشخصة.

### الأسباب

إن السبب الأساسي لـ MS غير معروف لكن الآلية المرضية تتمثل بزوال النخاعين الالتهامي المتواسط بالمناعة الذاتية وتأذي المحاور العصبية. يظهر التشريح المرضي للدماغ رشاحات حول الأوعية من الخلايا اللمفاوية والوحيدة. وتظهر الخلايا في الآفة معقدات التوافق النسيجي نمط II (MHC) كما تظهر الكيموكين والليمفوكين التي تنتجها الخلايا المفعلة ولا يوجد دليل على الانتان. ويوجد أيضاً شذوذات مناعية في الدم وCSF وترافق أنماط معينة من MHC II واستجابة مرضى MS إلى التعديلات المناعية. قد يتحسن المرضى بالأدوية المثبطة للمناعة ويسوء بالعلاج بالانترفرون γ (IFN). وهناك تشابه بين MS والتهاب النخاعين الدماغي التحسسي التجريبي. وهو نمط حيواني يحرض بحقن الحيوانات المؤهبة ببروتينات النخاعين تساهم كل من العوامل البيئية والوراثية في المرض فهناك شعوب معينة في المناطق الشمالية لديها نسبة إصابة عالية. ولم يوجد له سبب خمجي ولكن ما زال يعتقد أن فيروس أو أكثر قد يحرض الآلية المناعية عند الأشخاص المؤهبين. والدور الوراثي مؤكد حيث يتواجد بشكل كبير عند التوائم وحيدة البيضة مقارنة بالتوائم ثنائية البيضة وكذلك التشعب في العائلات والتغاير العرقي في الخطورة وترافقه مع MHCII مما يؤكد الدور الوراثي.

ومن الحديثات الباكرة في MS تحطم الحاجز الدموي الدماغي يتبعه ارتشاح بوحيدات النوى حول الأوردة ومن ثم تظهر مناطق من النخاعين مخربة. والبالعات ضرورية لفقدان النخاعين وتحيط اللمفاويات البائية والخلايا البلاسمية بالأوعية الصغيرة لـ CNS وترشح اللمفاويات التائية والوحيدات إلى بارانشيم CNS. وتتضمن منتجات الاستجابة المناعية الغلوبولينات المناعية والانترلوكينات وIFNs والعامل المنخر للورم وترافق آفات MS الحادة. يصيب MS المحاور العصبية في CNS وهذه الأذية قد تكون السبب في ضمور الدماغ والأذية الدائمة التي تحدث بترقي المرض.

### التشخيص

يوضع تشخيص MS اعتماداً على المعايير السريرية. وتفيد الفحوص المخبرية في تأكيد التشخيص. قد تنشأ الأعراض من الإصابة الفعلية لأي جزء من CNS لكن هناك عدد من التظاهرات النوعية للمرض (الجدول 128-2). ومن الأعراض المميزة فقد البصر المفاجئ وحيد الجانب والشفع والدوار وحس الوخز والألم وفقدان التوازن وتسيء الحمى الخفيفة للأعراض. وتزول الأعراض البدئية عند معظم المرضى. وتعتمد معايير تشخيص MS- نكس - شفاء - (الجدول 128-β) على وجود اثنين أو أكثر من النوبات التي تصيب المرضى عادة ببداية حادة وتحت حادة لأعراض وعلامات عصبية بؤرية والتي تعكس على الأغلب مرضاً في العصب البصري أو السبل الهرمية أو الحبال الخلفية أو المخيخ أو الجهاز الدهليزي المركزي أو الحزمة الطولانية الأنسية. ويشكو كبار السن من اعتلال النخاع المترقي المخاتل والذي يتظاهر بضعف عضلات الساق التشنجي المترقي وعدم ثباتية محورية واضطرابات في المثانة.

الجدول 128-1. الاضطرابات المزيلة للنخاعين.

**أسباب غير معروفة**

التصلب العديد

داء Devic

التهاب العصب البصري

اعتلال النخاع المعترض الحاد

**الاضطرابات نظيرة الخمجية**

التهاب الدماغ والنخاع المنتشر الحاد

اعتلال المادة البيضاء الدماغية النزفي الحاد

**الانتانات الفيروسية**

اعتلال الدماغ المترافق مع HIV-1

اعتلال المادة البيضاء الدماغية عديد البؤر المترقي

التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد

**الاضطرابات التغذوية**

الأمراض الجهازية المركبة (عوز فيتامين B12)

زوال النخاعين من الجسم الثفني (داءMarchiafava - Bignami )

انحلال النخاعين الجسري المركزي

**حالات نقص التروية ونقص الأكسجة**

زوال النخاعين الدماغي التالي لنقص الأكسجة المتأخر

اعتلال الدماغ بنقص التروية تحت القشري المترقي

الجدول 128-2. أعراض وعلامات التصلب العديد حسب تناقص نسبة الحدوث

**الأعراض**

اضطراب بصري وحيد الجانب

شفع

خدر

رنح أو عدم ثباتية.

الدوار

التعب

الضعف العضلي

الاضطراب البولي

الرتة

الاضطراب العضلي.

**العلامات**

التهاب العصب البصري.

الشلل العيني داخل النوى.

الرأرأة

التشنج أو فرط المنعكسات

علامة بابنسكي

غياب المنعكسات البطنية.

خلل القياس أو الرعاش القصدي.

اضطراب السبل الحسية المركزية.

تقلقل أو تغير المزاج.

الجدول 128-3. معايير لجنة واشنطن لتشخيص التصلب

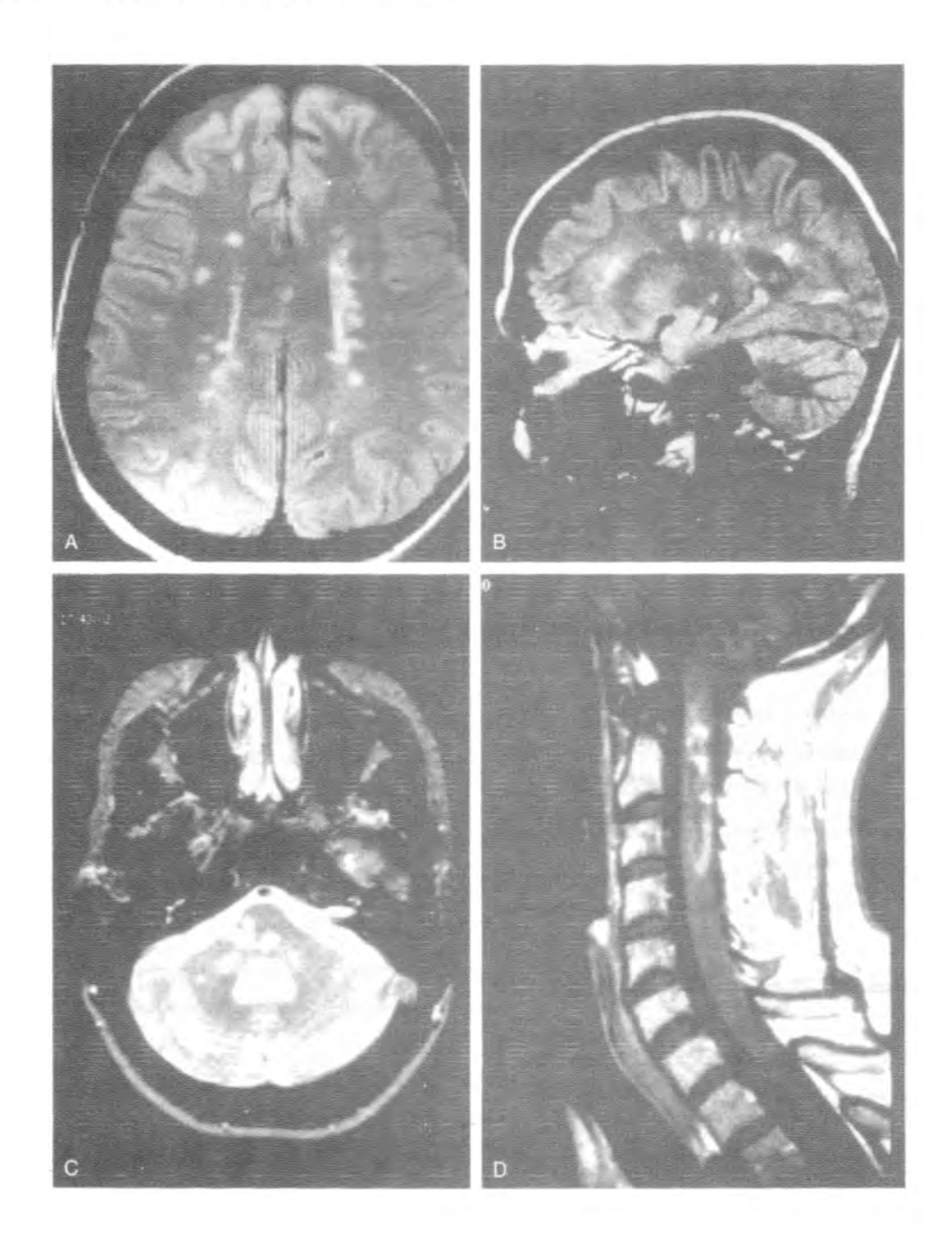
| المجموعة | الهجمات | الدليل السريري | | الدليل حول السريري* | CSF OB/IgG |
|---|---|---|---|---|---|
| التصلب المتعدد الموكد سريرياً | | | | | |
| 1 | 2 | 2 | | | |
| 2 | 2 | 1 | و | 1 | + |
| التصلب المتعدد المؤكد بالفحص المخبري الداعم | | | | | + |
| 1 | 2 | 1 | أو | 1 | + |
| 2 | 1 | 2 | | | |
| 3 | 1 | 1 | و | 1 | |
| التصلب المتعدد الممكن سريرياً | | | | | |
| 1 | 2 | 1 | | | |
| 2 | 1 | 2 | | | |
| 3 | 1 | 1 | و | 1 | |
| التصلب المتعدد المحتمل بالفحص المخبري الداعم | | | | | |
| 1 | 2 | | | | + |

CSF: السائل الدماغي الشوكي. IgG= الغلوبولين المناعي OB,G، الأشرطة قليلة السائل.

* الرنين المغناطيسي، دراسة الكمونات المحرضة.

## التاكيد المخبري

إن التصوير العصبي هو الخطوة الأولى حيث يظهر CT الدماغ أحياناً مناطق ناقصة الكثافة في المادة البيضاء ولكن CT غير حساس نسبياً وغالباً لا يظهر أي شذوذات. يظهر MRI الشذوذات في 85٪ من مرضى MS السريريين. وتكون الآفات الوصفية (الشكل 128-1). عديدة البؤر وتظهر على شكل بؤر زائدة الكثافة في الزمن الثاني والزمن المتوسط. وتسيطر هذه الآفات على المادة البيضاء الدماغية حول البطينات وفي الجسم الثفني والمخيخ والسويقات المخية وجذع الدماغ والحبل الشوكي. ويظهر MRI العديد من الآفات زائدة الكثافة أكثر مما هو متوقع سريرياً وتعزز الآفات الحادة الغادولينيوم المعطى وريدياً فتظهر مفرطة الكثافة في الزمن الأول. وفحص CSF مفيد في الحالات التي لا يؤكد فيها MRI التشخيص. ويكون فحص CSF الروتيني طبيعياً عادة ما عدا ارتفاع بسيط في البروتين وأحياناً ارتفاع خفيف في الكريات البيض (< 50 خلية وحيدة النواة). أغلب مرضى MS لديهم دليل على زيادة IgG وأضداد موجهة ضد البروتين



**الشكل 128-1**: MRI للدماغ والنخاع الشوكي عند مريض لديه تصلب عديد. A: صورة بالزمن T2 مقطع معترض فوق مستوى جسم البطينات الجانبية. لاحظ عدة مناطق ذات إشارة عالية قريباً من جسم البطينات الجانبية عميقاً في المادة البيضاء الدماغية. B: مقطع سهمي في زمن البروتون يظهر آفات بيضوية تمتد من البطين الجانبي إلى عمق المادة البيضاء الدماغية. C: مقطع بالزمن الثاني T2 عبر جذع الدماغ والمخيخ في مستوى السويقات المخيخية المتوسطة يظهر آفات عالية الإشارة متعددة في الجسر والسويقات المخيخية والمخيخ. D: مقطع سهمي بالزمن T1 عبر الحبل الشوكي الرقبي بعد حقن الغادولينيوم. لاحظ آفات متطاولة داخل النخاع الرقبي مع تعزيز الغادولينيوم والتي تتظاهر بالإشارة العالية حول محيط الآفة.

الأساسي للنخاعين ويكون فحص الكمونات المحرضة الحسية وقياس سرعة التنقل عبر الأعصاب البصري والسمعي والأعصاب الحسية الجسمية عادة متأخرة وقد يؤكد وجود مرض عديد البؤر في CMS.

## العلاج

إن التحدي الأكبر في علاج MS هو إيقاف العجز المترقي الذي يحدث في الهجمات الحادة المتكررة من MS نمط نكس شفاء أو في حالة MS المترقي المزمن الأقل شيوعاً وإن علاج النوبات الحادة بالستيروئيدات القشرية ذو فائدة قصيرة الأمد وليس لها تأثير كبير على العجز طويل الأمد. وعلى أي حال تم التعرف حالياً على ثلاثة عوامل لها فائدة في تعديل سيرMS (الجدول 128-4). نمطان من الانترفرون المؤشب وهما IFN - β - 1a - IFN-β (Rebif و Avonex) و IFN - β - 1b (Betaseron) قد سمح باستخدامهما في نمط نكس شفاء وإن العلاج بـ IFN - β انقص من تكرر وشدة MS وأبطأ ترقي العجز وأنقص عدد وحجم الآفات الجديدة المشاهدة على MRI وأنقص تراكم الآفات المرئية في T2. واعتماداً على المعايير السريرية المضبوطة تعطى الكميات الشخصية بجرعات مختلفة (أعلى في Betaseron وrebif مقارنة مع Avonex) التواتر (أسبوعياً في Avonex وثلاث مرات أسبوعياً في Rebif وكل يومين في Betascron). طرق الإعطاء (عضلياً في Avonex وتحت الجلد في Betaseron و Rebif) وتتضمن التأثيرات الجانبية أعراضاً شبيهة بالانفلونزا عابرة بعد كل حقن وتفاعلات التهابية في مكان حقن Betascron. ويستخدم Glatirameracetate لمرضى نمط نكس- شفاء وهو عديد ببتيد شبيه بالنخاعين قد يثبط التفاعلات المناعية الخلوية للنخاعين. يعطى يومياً حقناً تحت الجلد بنقص النكس ومن تأثيراته الجانبية تورم واحمرر أماكن الحقن

**الجدول 128-4. علاج التصلب العديد**

العلاج النوعي

الهجمات الحادة: ميتل بريدنيزولون وريدي

500-1000 ملغ/اليوم لمدة 3 أيام

منع هجمات نكس . شفاء

انترفرون B-Ia

انتر فرون B-Ib

Glatirameracetate

العلاج العرضي

عوامل مضادة للتشنج باكلوفن . بنزوديازيبينات

مضادات ارتفاع الحرارة في الإنتانات المتكررة

التعب: أمانتادين، Pemoline

الألم (غير شائع) كاربامازبين

**الجدول 128-5. التشخيص التفريقي للتصلب التعدد**

حالة شفاء، نكس

أمراض وعائية؛ السكتة، التهاب الأوعية،

تنادر بهجت

ذئبة حمامية جهازية،

الغرناوية،

المترقي المزمن

الوعائية: السكتات المتعددة،

تنكسية: رنح مخيخي شوكي، آفات النخاع الشوكي،

خمجية: HIV HTLV1

الورمية: اللمفوما،

انتقالات: حثل الكريات البيض النخاعية الكظرية

HIV فيروس عوز المناعة البشرية المكتسب،

HTLV1 الفيروس الموجه للمفاويات T البشري نمط 1

وإن تأثير العلاج المناعي على العجز طويل الأمد ما زال قيد الدراسة. تعالج الهجمات الحادة بمتيل بريدنوزولون وريدياً والذي يخفف الهجمات الحادة جرعته 500-1000 مع/يوم لمدة 3 أيام يتبعها بريدنوزون 60 مع بجرعة صباحية وحيدة لمدة 3 أيام بوقف تدريجياً خلال 12 يوم. ويتضمن التشخيص التفريقي (جدول 128-5) عدداً كبيراً من الأمراض وهي تختلف في MS نمط شفاء - نكس عن الشكل الأقل شيوعاً المترقي. ويجب وضع التشخيص التفريقي الأولي ومن ثم مع كل عرض تال يظهر حديثاً. وفي النوبة البدئية يشخص MS عادة باستبعاد الأسباب الأخرى.

## التهاب النخاع والعصب البصري مرض Device

وهو متلازمة تتميز باعتلال نخاعي معترض جزئي أو كلي والتهاب عصب بصري قد يحدث فقد البصر وشلل نصفي سفلي. وإن مركبتي المرض الأساسيتين قد تكونا متباعدتين بشكل كبير زمنياً. قد تحدث المتلازمة كنتيجة لالتهاب الدماغ المنتشر الحاد أو الذئبة الحمامية الجهازية أو الساركوئيد وكذلك خلال سير MS أو يكون وحيداً بدون سبب واضح وفي الحالة الأخيرة يعتبر نمطاً من MS.

## التهاب العصب البصري

يشير إلى فقدان البصر الكلي أو الجزئي في عين واحدة أو الاثنتين ويكون عادة حاداً وبسبب الالتهاب. معظم المرضى يعانون من ألم حول أو خلف العين المصابة يتبعه خلال 1-2 يوم فقدان البصر الذي يترقى على مدى أسبوع ويسمى التهاب العصب خلف المقلة عندما تكون الإصابة في الثلثين الخلفيين للعصب. ويسمى التهاب الحليمة عندما تكون الإصابة في الجزء الأمامي من العصب. والمنظر في تنظير قعر العين في حال التهاب الحليمة مشابه لما يرى في وذمة الحليمة الحادة.

الناجمة عن ارتفاع الضغط داخل القحف ولكنه يختلف عن وذمة الحليمة بالتدني الواضح في القدرة البصرية. وتشفى الوظيفة البصرية في كل الحالات لدرجة معينة عادة خلال أسابيع. والعمى كنتيجة لزوال نخاعين العصب البصري نادر. تنجم هذه المتلازمة عن العديد من الأمراض والتي يعد MS أشيعها على الإطلاق والأسباب الأخرى تتضمن العطش الناجم عن التبغ واعتلال العصب البصري الوراثي Leber والتهاب الأوعية وانضغاط العصب البصري من أي سبب والإفرنجي العصبي واعتلال العصب البصري الإقفاري وفقر الدم الخبيث والغرناوية. ويتطور لدى العديد من مرضى التهاب العصب البصري المعزول المجهول السبب تصلب عديد، وإن الحالات المذكورة في عددمن الدراسات تتراوح بين 13 و 85٪ وذلك حسب متابعة المريض.

ويحدث شفاء أسرع لنقص البصر ولكن ليس بالضرورة كلي وذلك عند العلاج بالمتيل بريدنوزولون وريدياً لمدة 3 أيام ثم بريد نوزون وبوقف تدريجياً خلال 8 أيام من بدء العلاج قد أنقص حوالي 50٪ من احتمال التحول من التهاب عصب بصري مجهول السبب إلى MS خلال سنتين من المتابعة.

## التهاب النخاع المعترض الحاد

يشير إلى الخزل أو الشلل الشقي السفلي ذو التطور السريع كنتيجة لاعتلال وظيفة النخاع الشوكي. إذا أصيب الحبل الرقبي قد يحدث شلل رباعي وقصور تنفسي. وإن الألم الظهري أو الجذري ذو البداية المفاجئة والسريعة قد يتبعه خدر صاعد وضعف يبدأ من القدمين. ويشيع حدوث الاحتباس أو السلس البولي والبرازي. والتطور يتراوح بين دقائق بشكل يشبه الاحتشار إلى تطور ثابت أو تدريجي على مدى عدة أيام. والتطور على مدى أيام قد يحدث في كل من انضغاط الحبل الشوكي الناجم عن الأورام والتهاب النخاع المعترض. ومن الصعب التفريق بين التهاب النخاع المعترض مجهول السبب واعتلال النخاع الانضغاطي. وإن التهاب النخاع المعترض الحاد يتطلب تقييماً تشخيصياً سريعاً.

وهناك عدد من الاضطرابات قد تسبب اعتلال النخاع المعترض الحاد. من المهم استبعاد الآفات الانضغاطية مثل الخراجات الشوكية أو فوق الجافية والأورام وانفتاق النواة اللبية أو الأذيات مثل الانسداد الوعائي الناجم عن التهاب الأوعية وتسلخ الأبهر وجراحة الأبهر أو التشوهات الشريانية الوريدية أو الانتان بالحلأ النطاقي والأمراض المناعية الذاتية بما فيها MS. ويجب أن يتضمن التقييم التقنيات التصويرية مثل MRI مع التركيز على مستوى الإصابة لاستبعاد انضغاط النخاع. وقد يتظاهر انضغاط النخاع من ورم انتقالي بشكل حاد مع أن الورم موجود منذ أسابيع أو أكثر. قد يؤدي انفتاق القرص بين الفقري المركزي إلى انضغاط حاد للحبل الشوكي بدون حدوث ألم موضعي. وأمام اعتلال النخاع سريع الترقي عند شخص سليم مسبقاً يجب الشك بالخراجات فوق الجافية أو تحت الجافية أو ضمن البارانشيم أو النزف ويحدث الأخير في التشوهات الشريانية الوريدية أو كاختلاط لمضادات التخثر أو الحثل الدموي. وحوالي ثلث مرضى التهاب النخاع المعترض مجهول السبب يذكرون قصة للإصابة بأمراض تنفسية علوية سابقة أو أمراض تشبه الانفلونزا. وقد يلي التهاب النخاع المعترض العديد من الانتانات مثل المفطورات أو الحصبة.

وإن كلاً من التهاب النخاع المعترض واعتلال النخاع المترقي ببطء هما تظاهرات شائعة في MS إما كتظاهرة سريرية أولية أو ذات تطور متأخر. وعلى أي حال فمن النادر أن تحدث متلازمة انقطاع النخاع التام. وإن علاج التهاب النخاع المعترض مجهول السبب هو متيل بريدنوزولون وريدياً وفي الحالات الشديدة من المهم قثطرة المثانة والدعم التنفسي والوقاية المناسبة من اعتلال الأعصاب الانضغاطي ويختلف الإنذار كثيراً فالشفاء يتراوح من الكامل إلى عدم الشفاء حسب درجة النخر الحاد.

## التهاب الدماغ والنخاع المنتشر الحاد ADEM

وهو اضطراب التهابي مزيل للنخاعين وحيد الطور قد يظهر عقب الانتانات الفيروسية أو التمنيع ويؤدي إلى أعراض شوكية ودماغية عديدة البؤر ولكنها قد تكون محصورة في منطقة محددة وخاصة العصب البصري (اعتلال العصب البصري الحاد) أو الحبل الشوكي (اعتلال النخاع المعترض الحاد) ويحدث عادة بعد 6-10 أيام من ظهور الأعراض الجهازية وذلك عندما يتعلق بانتان فيروسي سابق. أما عندما يتلو التمنيع فإنه يحدث عادة بعد 10 أيام إلى 3 أسابيع بعد الحقن وقد يحدث في غياب أي تعرض ملحوظ.

ويعتقد أن الآلية المرضية هي استجابة الأضداد حيث أن المستضدات هي البروتينات المحقونة أو الفيروسات الخامجة. سريرياً يؤدي ADEM إلى صداع وحمى وعلامات عصبية عديدة البؤر في الشكل النموذجي.

وقد يتطور في الاصابات الشديدة هذيان أو خبل أو سبات وتشيع نسبياً النوبات الصرعية. ويكون CSF عادة غير طبيعي حيث يلاحظ كثرة البيض (20–200 لمفاوية/ملم3) وارتفاع الغاماغلوبين مع ارتفاع خفيف في البروتين ويكون تركيز السكر عادة طبيعياً. ويبدي EEG شذوذات منتشرة على شكل تباطؤ منتشر ولكن لا يظهر البطء الموضعي المميز والفعالية الموجبة الحادة لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط. ويؤدي ADEM إلى تظاهرات سريرية وتغيرات في CSF مشابهة لما يشاهد في التهاب الدماغ الفيروسي الحاد ولا يمكن تمييزها اعتماداً على السريريات وعلى الرغم من الآلية المناعية المفترضة لم تفد الستيروئيدات ولا كابتات المناعة الأخرى في العلاج. وقد أظهرت بعض التقارير أن إعطاء الغلولولينات المناعية وريدياً قد يفيد. ومن أهم الاضطرابات المشابهة التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار هي التهاب الدماغ بالحلأ البسيط (الفصل 96).

وإن التهاب المادة الدماغية البيضاء النزفي الحاد هو حالة قاتلة وهي شكل نادر من ADEM، ويحدث المرض عادة بعد إنتان تنفسي علوي ويتميز بصداع مفاجئ ونوبات صرعية وتطور سريع نحو السبات. ويموت المرضى عادة خلال عدة أيام. يظهر CSF عادة كريات بيض عديدة النوى أكثر من اللمفاويات ويظهر تشريح الجثة انتفاخ





# الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات النورون المحرك والضفائر وأمراض الأعصاب المحيطية

إن الأمراض العصبية العضلية هي اضطراب في الوحدة الحركية والأعصاب المحيطية الحسية والذاتية وتتألف كل وحدة حركية من (1) جسم العصبون المحرك الذي يتوضع إما في القرن الأمامي للنخاع الشوكي (للعضلات المعصبة من النخاع) أو نويات الأعصاب القحفية (للعضلات العينية والوجهية والجهاز العضلي البصلي) (2) محور العصبون المحرك في الأعصاب المحيطية والقحفية (3) الوصل العصبي العضلي (4) الألياف العضلية المعصبة بالعصبون المحرك. وتتضمن الأعصاب الحسية المحيطية (1) جسم العصبون الحسي في العقدة الجذرية الخلفية (2) المحور المركزي الذي يعبر النخاع الشوكي في الجذر الخلفي (3) المحور القاصي في العصب المحيطي (4) العصب الحسي الذي ينتهي في الجلد أو العضلة أو محفظة المفصل أو البنى الأخرى. وتقسم الأعصاب الذاتية إلى جهاز ودي ونظير ودي. تنشأ الألياف قبل العقدية للجهاز الودي من أجسام الخلايا في العمود المتوسط الجانبي للنخاع وتدخل إلى العقد الودية حيث تنشأ الألياف ما بعد العقد لتعصب الأوعية الدموية أو الأحشاء. أما العصبونات نظيرة الودية قبل العقد فتتوضع في جذع الدماغ والجزء العجزي من النخاع الشوكي. وتنتهي محاورها في الأحشاء أو الأعضاء الحسية الخاصة أو الجلد حيث توجد العصبونات ما بعد العقد وأعصابها الانتهائية. وتقسم الأمراض العصبية العضلية إلى أربع مجموعات اعتماداً على الجزء المصاب (الجدول 129-1) ويناقش هذا البحث أمراض العصبون المحرك والأعصاب المحيطية وتناقش الاعتلالات العضلية في الفصل 130 وأمراض الوصل العصبي العضلي في الفصل 131.

إن أعراض وعلامات الاضطرابات العصبية العضلية غير مميزة مع الوقت ولكن هناك مجموعة من القواعد العامة المفيدة. (جدول 129-2)

الألياف المحيطية الناشئة عن الحبل الشوكي قد تتأذى بالانضغاط عن طريق القرص بين الفقري أو الانضغاط العظمي ضمن الثقبة الشوكية مؤدية إلى أمراض الجذر العصبي (الاعتلال الجذري الفصل 118) وتتوضع الجذور الموجودة ضمن المناطق الرقبية والقطنية والعجزية في الضفائر الرقبية والقطنية والعجزية قبل أن تعطي منشأ للأعصاب المحيطية. وإن أمراض هذه الضفائر (اعتلال الضفائر) تميل لأن تكون بؤرية في أعراضها وعلاماتها بينما العديد من أمراض الأعصاب المحيطية والعضلات تكون معممة وتنتشر في العديد من العضلات والأعصاب.

ومن الأمراض الهامة للوحدة المحركة الضعف العضلي والضمور والتعب والمعص العضلي والألم والصلابة. وتتضمن أعراض أمراض الأعصاب المحيطية نقص الحس (نقص الحس أو ألم خفيف) إحساس شاذ (خدر) حس ألم (خلل الحس) وتتضمن أعراض وعلامات أمراض الجهاز العصبي الذاتي دوار الوضعة واضطراب الوظائف القلبية والحشوية والعينية وتغير في التعرق وإن أعراض الأمراض العصبية العضلية وخاصة الضعف العضلي والاضطراب الحسي ليس من الضروري أن تميز آفات الجملة العصبية المحيطية عن المركزية. معظم الأمراض العصبية العضلية متناظرة نسبياً عكس العديد من أمراض CNS البؤرية غير المتناظرة.

## الفحوص التشخيصية

### فحص الدم

إن الكرياتينين كيناز CK يتواجد في الهيولى العضلية بتراكيز عالية وقد يتسرب إلى الدم ليعمل كدليل حساس على الأذية العضلية. وفي مرضى التخرب العضلي الفعال يرتفع CK المصلي بشكل متغاير وكذلك مستويات LDH (نازعة هيدروجين اللاكتات) وAST (اسبارتات أمينوترانسفيراز) وALT (آلانين أمينوترانسفيراز). ولأن العديد من هذه الأنزيمات تستخدم لتقصي الشذوذات في الأعضاء الأخرى غير العضلات فمن الشائع أن توصف الأمراض العضلية أولاً بارتفاع غير متوقع لأحد هذه الأنزيمات وإن الدليل على المنشأ العضلي للزيادة في الأنزيمات هي أن درجة الشذوذ تتناقص بالترتيب ALT<AST<LDH<CK. ويعتبر CK المصلي الأكثر حساسية وقد يكون مرتفعاً جداً (أكثر من 10 أضعاف الطبيعي) في الأمراض التي تترافق بنخر ليفي عضلي مثل الحثل العضلي والتهاب العضلات العديد. وتكون عادة مرتفعة بشكل خفيف في مرضى الضمور العضلي

الجدول 129-1. تصنيف الأمراض العصبية العضلية

| منطقة الإصابة | مثال وصفي |
|---|---|
| خلية القرن الأمامي | |
| بدون إصابة نورون محرك علوي | الضمور العضلي الشوكي |
| مع إصابة نورون محرك علوي | التصلب الجانبي الضموري |
| عصب محيطي | |
| وحيد البؤرة | متلازمة نفق الرسغ |
| عديد البؤر | التهاب العصب الوحيد المتعدد (التهاب الشريان العديد العقد) |
| منتشر | اعتلال الأعصاب السكري |
| الوصل العصبي العضلي | الوهن العضلي الوخيم |
| العضلة | حثل دوشن |

الشوكي والتصلب الجانبي الضموري ALS واضطرابات العصبون المحرك الأخرى لكنه عادة طبيعي في مرض الاعتلالات العصبية المحيطية وأمراض الوصل العصبي العضلي.

## تخطيط العضلات الكهربائي

إن قياس الفعالية الكهربائية الناجمة عن الألياف العضلية يجري بإدخال الكترود إبري عبر الجلد إلى العضلة. وتكون العضلات الطبيعية صامتة كهربائياً أثناء الراحة وتحدث الفعالية العفوية خلال الاسترخاء التام في الاضطرابات المقوية العضلية وفي الاعتلالات العضلية الالتهابية وفقد التعصيب العضلي. وتدعى الفعالية في ليف عضلي وحيد الرجفان والفعالية التي تشمل جزءاً أو كل الوحدة العضلية تدعى التقلصات الحزمية وفي التشنج العضلي التوتري يكون غمد الليف العضلي متهيجاً ويحدث زوال الاستقطاب وتقلصات عضلية متكررة بغض النظر عن الاسترخاء الإرادي وتحدث الشذوذات في كمونات الوحدة الحركية خلال سير زوال التعصيب. وخلال تطور عود التعصيب فإن بقية الوحدة الحركية تزداد في الشدة وتصبح الأطول في المدة وتكون عديدة الطور (الشكل 129-1) وبشكل معاكس في التهاب العضلات العديد والحثل العضلي والاعتلالات العضلية الأخرى التي تخرب الألياف المبعثرة في الوحدة الحركية (شكل 129 1) تكون كمونات العمل في الوحدة المحركة صغيرة الشدة وقصيرة المدة وعديدة الطور. وإن نقصان نمط التجديد (الإثارة) من الجهد الإرادي الأعظمي يحدث في فقدان التعصيب خلافاً لذلك في مرضى الآفات العضلية البدئية فإن الفعالية الإرادية تحت الأعظمية تولد نمط إثارة كامل بغض النظر عن الضعف العضلي الواضح ويدرس النقل العصبي بتنبيه العصب المحيطي (مثلاً الزندي) بالكترود سطحي موضوع فوق العصب ويسجل كمون العمل الناتج بالكترودات موضوعة فوق العصب وبشكل أبعد في حال الألياف الحسية العصبية الكبيرة.

وتوضع فوق العضلة بشكل بعيد في حال الألياف العصبية الحركية في العصب الحسي الحركي المختلط. في الأعصاب الحسية تقاس كمونات عمل العصب الحسي (SNAP) وفي الأعصاب الحركية تقاس كمونات العمل العضلية الحركية (CMPA)

## الفحوص التحريضية المتكررة

قد يكون حجم CMPA البدئي المحرض بالتنبيه الكهربائي طبيعياً في أمراض الوصل العصبي العضلي ولكن بعد عدة تنبيهات بتواتر 2-3 هرتز فإن شدة CMPA تنخفض ثم ترتفع ثانية بعد التنبيه الرابع أو الخامس. وهذا النمط من الهبوط الذي يتلوه ارتفاع مميز للوهن العضلي الوخيم.

## أمراض النورون المحرك (خلايا القرن الأمامي)

تتوضع العصبونات المحركة السفلية في جذع الدماغ والمنطقة البطنية من النخاع الشوكي وعندما تصاب تؤدي إلى انخفاض في القوة والمقوية والمنعكسات مع تقلصات حزمية وضمور عضلي.

الجدول 129-2. المظاهر السريرية للأمراض العصبية العضلية.

| المظاهر السريرية | خلية القرن الأمامي | العصب المحيطي | الوصل العصبي العضلي | العضلة |
|---|---|---|---|---|
| . انتشار الضعف العضلي | توزع غير متناظر في الطرف أو بصلي | متناظر قاص | عضلات خارج عينية، بصلي، القسم الداني من الطرف | بشكل متناظر في القسم الداني من الطرف (بصلي عند البعض، في القاصي نادراً) |
| . الضمور | بشكل باكر ومميز | متوسط | لا يوجد (أو متأخر جداً) | خفيف باكر، واضح لاحقاً |
| . الإصابة الحسية | لا يوجد | خدر أو فرط حسي | لا يوجد | لا يوجد |
| . العلامات المميزة | التقلصات الحزمية، المعص | شذوذ حسي وحركي مختلط | تموج نهاري | غالباً غير مؤلم |
| . المنعكسات | متنوع (ترتكز على درجة إصابة النورون المحرك العلوي) | متناقصة غير متناسبة مع الضعف العضلي | طبيعية في الوهن العضلي الوخيم متناقصة في المتلازمات الوهنية | متناقصة حسب نسبة الضعف |




**الجدول 129-3. أمراض خلايا القرن الأمامي**

الوراثية

*الوراثة السائدة الجسمية*

التصلب الجانبي الضموري العائلي (FALS)

التصلب الجانبي الضموري مع خرف جبهي صدغي (حالات متعددة فرادية)

*الوراثة المقهورة الجسمية*

ضمور عضلي شوكي

- نمط I: حاد، طفلي (داء Werding- Hoffmann)
- نمط II: طفولة متأخرة
- نمط III: نمط شبابي أو عند البلوغ (داء Kugelbeig- Welanders)

*مرتبط بالصبغي X*

الضمور العضلي الشوكي البصلي (متلازمة كندي)

المكتسبة

حادة: التهاب سنجابية النخاع الأمامي

مزمنة:

- التصلب الجانبي الضموري الفرادي
- متلازمة ما بعد التهاب سنجابية النخاع

المتلازمات الشبيهة بالتصلب الجانبي الضموري

- داء العصبون المحرك الأمامي مع
- عوز Hexosaminidase A

التصلب الجانبي البدئي نادر

**الشكل 129-1:** كمونات الوحدة المحركة. الألياف العضلية المظللة هي الأجزاء الفعالة من وحدة حركية واحدة. المحور العصبي الذي يدخل من الأعلى واليسار يتفرع ليعصب الألياف العضلية الخاصة. وإن كمون الوحدة المحركة الناجم عن كل وحدة حركية يشاهد في الأعلى واليمين وتقاس مدتها بين خطين عموديين صغيرين والألياف ذات المظهر الطبيعي ولكن غير المظللة تنتمي إلى وحدات حركية أخرى. A: الوضع الطبيعي مع خمسة ألياف عضلية في الوحدة الفعالية. B: وحدة اعتلال عضلي حيث بقي ليفين فقط مفعلين والثلاثة الباقية (متقلصة ولكن غير مظللة) قد دمرت بهذا المرض العضلي. C: أربعة ألياف تنتمي لوحدة حركية أخرى قد كانت زائلة التعصيب والآن أعيد تعصيبها عن طريق المحور العصبي الانتهائي الممتد من الوحدة الحركية السليمة. وإن كلاً من الوحدة الحركية وكمون العمل أكبر من الحالة الطبيعية. ولاحظ أنه فقط تحت هذه الظروف غير الطبيعية تتوضع الألياف في الوحدة نفسها بجانب بعضها البعض.

التصلب الجانبي الضموري (ALS) هو أشيع أمراض العصبون المحرك المكتسبة ويتضمن اعتلال وظيفة كل من العصبون المحرك العلوي والسفلي إذا كان فقط العصبون المحرك العلوي هو المصاب تستخدم عبارة الضمور العضلي الشوكي (SMA) اضطرابات عصبون محرك مترقية موروثة تبدأ في الحياة الرحمية أو الطفولة أو البلوغ ولها ثلاثة أنماط 1-2-3 تمثل المجموعة الأولى من الاضطرابات العصبية حيث أن الاضطرابات التطورية للموت المبرمج العصبي هو السبب المؤدي غالباً للمرض. ويوجد مورثتان مسؤولتان عن SMA وهما البروتين المثبط للموت العصبي المبرمج NAIP ومورثة نجاة العصبون المحرك (SMN)

وإن الضمور العضلي البصلي الشوكي هو اضطراب تكرر ثلاثي النكليوتيد (انظر الفصل 1) مع امتداد تشفير CAG لمسار عديد الغلوتامين في المنطقة المشفرة الأولى للمورثة المستقبلة للأندروجين على الصبغي Xq11-12. ومن غير المعروف لماذا يؤدي تخرب مورثة مستقبل الأندروجين إلى اضطراب وظيفة العصبونات المحركة البصلية والشوكية. إن BSMA هو اضطراب مرتبط بالصبغي X مقهور والعمر الوسطي للبدء هو 30 سنة والمدى يتراوح بين 15-60 سنة. ويحدث التثدي في 50٪ من المرضى المصابين ويتظاهر المرض بضعف وجهي ولساني وضعف العضلات الدانية، وإن عسرة البلع والرتة شائعة الحدوث وتكون التقلصات الحزمية منتشرة.

يشكل ALS الفرادي حوالي 80٪ من كل حالات أمراض النورون المحرك المكتسبة والباقي 20٪ لديهم إما علامات عصبون محرك سفلي فقط أو الشكل العائلي من ALS (FALS). 80٪ من المرضى الذين لديهم ALS فرادي يعانون من التشنج وفرط المنعكسات (علامات عصبون محرك علوي) في سياق الضمور العضلي المترقي والضعف العضلي (علامات عصبون محرك سفلي) إن FALS ذو الوراثة السائدة الجسمية هو مرض يبدأ في البلوغ ولا يميز عن ALS الفرادي سريرياً ولا تشريحياً مرضياً. وينجم FALS عن الطفرات في super oxide dismutase gene (SODT) في عدد قليل من الحالات. والأسباب المورثية الأخرى معروفة أيضاً (الجدول 129-3). والعلامة الشائعة لـ ALS هي الضعف العضلي المترقي غير المؤلم. ويكون البدء عادة بؤرياً ثم ينتشر إلى المجموعات العضلية الأخرى ويترافق الضعف مع الضمور العضلي ويعتبر ALS مرضاً مترقياً شديداً والذي ينتهي بشلل العضلات التنفسية. وإن دواء riluzole يؤخر تطوره بشكل خفيف.

# اعتلال الضفائر العصبية

## اعتلال الضفيرة العضدية

تتألف الضفيرة العضدية من اتحاد الجذور العصبية من ر5 إلى ص1 والتي تتحد لتشكل الجذع العلوي والمتوسط والسفلي فوق مستوى الترقوة ثم تتوزع إلى الحبل الوحشي والخلفي والأنسي تحت تلك المنطقة. وتتضمن الأعراض الضعف العضلي والألم وفقدان الحس في الكتف أو الذراع ويحدث اعتلال الضفيرة العضدية في رضوض العنق الشديدة وعند غزو الأورام الخبيثة وكنتيجة للعلاج الشعاعي وبشكل أكثر شيوعاً في الاضطرابات المناعية الذاتية أو في الأمراض الالتهابية التالية للانتانات والضمور العضدي (التهاب العصب العضدي).

## التهاب العصب العضدي المناعي الذاتي الحاد

يتميز بالبداية المفاجئة لألم شديد عادة على جانب الكتف ولكن مع الوقت يمتد إلى كل الذراع ويصاب الذكور الشباب بشكل أساسي ويزول الألم الحاد عادة بعد عدة أيام إلى أسبوع وعندها يصبح ضعف العضلات الدانية للذراع واضحاً ومن أكثر العضلات إصابة بالشلل هي العضلة المنشارية الأمامية وفوق الشوكية لكن قد تصاب عضلات الزنار الكتفي الأخرى. في حالات نادرة فإن معظم الذراع وحتى الجانب الموافق من الحجاب الحاجز يصاب بالشلل ويكون فقدان الحس عادة خفيفاً. وقد يستمر الضعف أسابيع لأشهر ويترافق مع ضمور شديد في الزنار الكتفي ويحدث الشفاء الكامل عند معظم المرضى خلال عدة أشهر إلى سنتين ويحدث هذا الاضطراب عادة عقب انتان تنفسي علوي أو التمنيع ولكن عادة لا يوجد سابقة مرضية ويكون أحياناً ثنائي الجانب وقد يشفى أحياناً. وفي حالات نادرة قد يحدث ضمن حالات عائلية.

## اعتلال الضفيرة القطنية العجزية

تتشكل هذه الضفيرة من اتحاد الجذور الشوكية من ص12 حتى ع3 والتوزع الأساسي يذهب إلى الأعصاب الفخذية والوركي والسدادي. وتتضمن التظاهرات السريرية الألم والضعف في عضلات الفخذ الأمامية أو الخلفية والإلية. ومن أشيع الأسباب الداء السكري والخباثات والمعالجة الشعاعية والنزف وهناك شكل مناعي ذاتي ولكنه أقل شيوعاً من التهاب العصب العضدي.

# أمراض الأعصاب المحيطة

وهي من أكثر الحالات العصبية شيوعاً وتتراوح في شدتها بين الشذوذات الحسية الخفيفة المشاهدة في 70٪ من المرضى المصابين بالداء السكري منذ زمن طويل إلى اضطرابات شللية شديدة مهددة للحياة مثل متلازمة غيلان باريه (GBS) وإن الاعتلال العصبي قد يصيب عصب وحيد (اعتلال عصب وحيد) مثل العصب المتوسط في متلازمة نفق الرسغ أو قد يصيب عدة أعصاب كما في الاعتلالات العصبية الاستقلابية مثل اعتلال الأعصاب السكري أو اليوريميائي.

وإن الوظيفة الطبيعية للألياف العصبية المغمدة بالنخاعين تعتمد على تكاملية كل من المحور العصبي وغمد النخاعين. والنمط الأبسط من الأذية العصبية هو انقطاع المحور العصبي حيث يتنكس المحور العصبي البعيد عن مكان القطع بينما ينجو القسم الداني ويكون له القدرة على إعادة التشكل. وحالما يتنكس المحور العصبي يتخرب نخاعين القطعة البعيدة ويزال بآليات خلوية متنوعة. وإن التنكس المحوري الناجم عن الأذية العصبية البؤرية يحدث على سبيل المثال في الانضغاط الشديد في أذية نقص التروية العصبية البؤرية. وفي حالة اعتلال الأعصاب العديد المتناظر فإن الآلية المرضية المسببة عادة هي تنكس محوري بطيء التطور يصيب نهايات الألياف العصبية الطويلة أولاً وبشكل مفضل. ومع الوقت تصيب الحديثة التنكسية المناطق الأقرب من الليف العصبي وتصاب الألياف الأقصر. وهذا النمط من التنكس المحوري القاصي (dying back) للألياف العصبية ينجم عن أسباب مختلفة استقلابية وانسمامية وأسباب وراثية. وتتضمن الصورة السريرية الناتجة فقدان باكر لمنعكس التمطط العضلي في الكاحل والضعف الذي يصيب بشكل أساسي العضلات العميقة في القدم وباسطات أصابع القدم والعطف الظهري للكاحل.

وتترافق العلامات الحركية مع نقص قاص مسيطر في الألياف الكبيرة الحسية المختلفة مثل حس الاهتزاز في الأصابع. وخلال تطور المرض تصاب اليدان بشكل مماثل حس الاهتزاز في الأصابع وقد تمتد هذه العملية بشكل دان أكثر في الساقين والذراعين. وإن النموذج الناجم عن الفقدان الحسي يسمى عادة نمط الجورب والقفاز ويتطلب الشفاء من التنكس المحوري عودة تشكل العصب الذي يحتاج عادة 2-3 سنوات.

إن زوال النخاعين في العصب المحيطي حتى لو كان في مكان واحد قد يحصر النقل العصبي مؤدياً إلى خلل وظيفي مشابه لما يشاهد بعد التنكس المحوري. وخلافاً للإصلاح بعود التعصيب فإن الإصلاح بعود تشكل النخاعين قد يكون سريعاً. وتحدث الهجمات المناعية الذاتية على الغمد النخاعيني في حال الاعتلال العصبي المزيل للنخاعين الالتهابي وبعض الاعتلالات العصبية المترافقة مع شذوذ بروتينات الدم Paraprotinemia. وإن الاضطرابات الوراثية للنخاعين هي العنوان الآخر لاعتلال الأعصاب المزيل للنخاعين. وتتضمن الأسباب غير الشائعة بعض الأذيات السمية والميكانيكية والفيزيائية للعصب. وبالرغم من أن هذه الأمثلة يحدث فيها خليط من التنكس المحوري وزوال النخاعين وهذه الأمراضية المختلطة تعكس العلاقة المتبادلة بين المحور العصبي وخلايا شوان المشكلة للنخاعين. وبشكل عام فإن التنكس المحوري ينقص من شدة CMPA بغض النظر عن درجة نقصان سرعة النقل في العصب المحيطي بينما يؤدي زوال النخاعين إلى نقصان واضح في سرعة النقل.

يقدم (الجدول 129-4) تصنيفاً للإعتلالات العصبية المحيطية مع العديد من أسبابها. وتعتمد أعراض الاعتلالات العصبية المحيطية على

الجدول 129-4. تصنيف وأسباب الاعتلال العصبي المحيطي

| نمط الاعتلال العصبي | أمثلة |
|---|---|
| اعتلالات العصب الوحيد | |
| انضغاطي | متلازمة نفق الرسغ الناصف. |
| وراثي | التأهب العائلي للشلل الانضغاطي. |
| التهاب إنتان | وجهي، شلل بل، الحلأ البسيط |
| اعتلال العصب الوحيد المتعدد | التهاب أوعية |
| اعتلال أعصاب عديد | |
| وراثي | داء Charcot-Marie-Tooth |
| استقلابي | سكري، يوريميا، بورفيريا |
| إنتاني | الجذام، الدفتريا |
| تال للإنتان (مناعي ذاتي) | متلازمة غليان باريه |
| سمي | التسمم بالرصاص |
| دوائي | اميودارون - بيريدوكسين |
| | التسمم بمادة التولوين |

الجدول 129-5. المواقع الشائعة لانضغاط الأعصاب

العصب الناصف
النفق الرسغي: المعصم.
العضلة الكابة: المرفق.
العصب الزندي
المرفق
المعصم
العصب الكعبري: الثلمة العضدية.
العصب الشظوي: خلف الركبة.
العصب الجلدي الفخذي الوحشي: الرباط الإربي.
الجذور الرقبية والقطنية: الأقنية بين الفقرية.

موقعها التشريحي وعلى فيزيولوجيتها المرضية. ويؤدي الاعتلال العصبي الوحيد إلى نقص حس أو ضعف أو كليهما في توزع العصب. إن اعتلال الأعصاب العديد إذا كان مزيلاً للنخاعين فيؤدي إلى الضعف القاصي وفقدان الحس في الأجزاء المعصبة بواسطة الألياف العصبية المحيطية المغمدة بالنخاعين مثل حس الاهتزاز والحس العميق. وفي الاعتلال العصبي المحوري يحدث اضطراب قاص في حس الألم والحرور وقد يكون مؤلماً بشدة. أما الوظائف الحسية والحركية المعصبة من الألياف المحاطة بالنخاعين الكبيرة بما فيها المنعكسات تبقى سليمة. والاستثناءات تتضمن اعتلال الأعصاب الالتهابي المزمن والحاد المزيل للنخاعين GBS واعتلال الأعصاب الالتهابي المزمن المزيل للنخاعين CIDP والذي يسبب عادة ضعف عضلي دانٍ.

## اعتلالات العصب الوحيد الشائعة

(الجدول 129-5)

### متلازمة نفق الرسغ

إن هذه المتلازمة هي السبب الأهم في ادعاءات العجز. وفي الحالات التقليدية ينضغط العصب المتوسط لسبب مرضي في المعصم حيث يمر تحت قيد القابضات وتتضمن الأعراض الخدر والوخزوحس الحرق في الراحة والأصابع التي تتعصب بالمتوسط وتتضمن الإبهام والسبابة والوسطى والنصف الوحشي من البنصر. ويشكو بعض المرضى من خدر في جميع الأصابع. وأكثر ما يكون الخدر والألم أثناء الليل حيث تمنع المريض من النوم. ويكون الألم واضحاً في المعصم ولكنه قد ينتشر إلى مقدم الساعد وأحياناً إلى الكتف ويزول كل من الخدر والألم بتحريك اليد. وقد تستمر الأعراض لسنوات دون علامات موضوعية لإصابة العصب المتوسط. وقد يظهر فقدان الحس في نهاية الأصابع. وقد يتطور الضعف العضلي في عضلات الإبهام المعصبة بالعصب المتوسط مترافقة مع ضمور في الجزء الوحشي من إلية اليد. وإن قرع العصب المتوسط في المعصم غالباً يحرض الخدر في توزع العصب (علامة Tinel) وإن عطف المعصم لمدة 30-60 ثانية قد يحرض الألم أو الخدر (علامة Phalen) وتتضمن العوامل المحرضة الفعاليات التي تتطلب حركات المعصم المتكررة مثل العمل الميكانيكي والزراعة وطلاء المنازل وتغليف اللحوم والطباعة. ومن الأسباب المؤهبة الحمل والوذمة المخاطية وضخامة النهايات والتهاب المفاصل الرثواني والنشواني البدئي.

ويعتمد التشخيص على الأعراض السريرية والعلامات وعلى إظهار حصار التوصيل في الرسغ بدراسة سرعة التوصيل في العصب المتوسط والتخطيط العضلي الكهربي. إذا فشلت الراحة وفشل التثبيت بالجبس فإن العلاج الجراحي بقطع الرباط الرسغي المعترض لإزالة الضغط عن العصب. ويوضع التشخيص عادة بشكل غير صحيح فلا ألم اليد والساعد وحده ولا الموجودات التشخيصية الكهربائية تفيد لوحدها بل لابد من تواجد الاثنين معاً.

### شلل العصب الزندي

قد ينحصر العصب الزندي في المرفق أو المعصم. وقد تحدث الأذية أيضاً بعد سنوات من الاندمال المعيب لكسر فوق اللقمتين العضديتين مع فرط نمو عظمي. وعلى خلاف موجودات متلازمة نفق الرسغ فإن الضعف العضلي والضمور يكون أكثر وضوحاً من الأعراض والعلامات الحسية. حيث يلاحظ المريض الضمور في العضلة بين العظمية الظهرية الأولى مع صعوبة إجراء حركات الأصابع الناعمة. قد يوجد خدر في الخنصر والنصف الأنسي للبنصر والحافة الزندية لليد.

### ألم الفخذ المذلي

وهو من أشيع اعتلالات العصب الوحيد الحسية المعزولة. تنجم عن انضغاط العصب الجلدي الوحشي للفخذ عند مروره أسفل أو عبر الرباط الإربي ويحدث الخدر أو حس الحرق فوق الجزء الوحشي للفخذ وأحياناً فإن الوقوف الطويل أو المشي قد يحرض الأعراض. والمريض عادة بدين وقد يفيد إنقاص الوزن ولكن في العديد

من المرضى تزول الحالة بشكل عفوي. إذا وجد دليل فيزيولوجي كهربي على حصار النقل عند مستوى الرباط الإربي فيستطب إزالة الضغط جراحياً. ويمكن أن تصيب متلازمة حسية مماثلة الجزء الظهري من الإبهام عندما ينضغط المعصم بساعة يد مشدودة تضغط الفرع الجلدي للعصب الكعبري.

### التهاب العصب الوحيد المعتدد

تحدث هذه المتلازمة الشائعة عند المرضى المصابين باعتلال الأعصاب المحيطي المتناظر (اعتلال العصب العديد) وبشكل خاص مرضى السكري والتهاب المفاصل الرثياني والجذام والتهاب الشريان العديد العقد والالتهابات الوعائية الأخرى ويوجد عادة بداية مفاجئة لخلل بؤري مثل هبوط القدم أو شلل العصب الزندي ويكون عادة مؤلماً. وبالرغم من أن الدليل حالياً يشير إلى نقص التروية الكامل في الضفيرة الرقبية أو القطنية العجزية حسب موقع الإمراضية فإن المرضى عادة يتظاهرون سريرياً بإصابة اثنين أو أكثر من الأعصاب الوحيدة. وتعكس هذه الظاهرة حقيقة أن الأعصاب المحيطية تبدأ بالتشكل ضمن الأقسام الدانية من الضفائر العصبية.

## اعتلالات الأعصاب العديدة

### متلازمة غيلان باريه (اعتلال الأعصاب العديد الالتهابي الحاد المزيل للنخاعين GBS)

تتميز بالضعف العضلي والشلل الذي يصيب الأطراف عادة بشكل متناظر ويترافق مع نقص منعكسات التمطط العضلي وزيادة بروتين CSF بدون زيادة الخلوية ومنذ اكتشاف لقاح شلل الأطفال أصبح GBS السبب الأشيع للشلل الرخو الحاد في العالم.

GBS هو اضطراب مناعي بشكل مؤكد يحدث بعد اضطراب إنتاني في حوالي 60٪ من الحالات. ومن أكثر السوابق المرضية له الانتان باللولبيات الصائمية وإنتان وحيدات النوى الخمجي وفيروس الخلايا العرطلة وفيروسات الحلأ والمفطورات. وإن اللولبيات الصائمية تترافق مع حالات أشد (محورية) وعلى الأغلب أنها تسبب تحسس الجهاز المناعي لمستضدات متشابهة بين العضويات ومستضدات الأعصاب المحيطية (التشابه المستضدي).

#### التظاهرات السريرية

إن الأعرض الأولية لGBS تتألف من حس وخز (مسامير وإبر) في الأقدام وقد تترافق مع ألم كليل أسفل الظهر. وعند مراجعة المريض التي تتم عادة بعد ساعات إلى 1-2 يوم من أول الأعراض يكون الضعف العضلي عادة قد حدث. ويكون الضعف أكثر وضوحاً في الساقين ولكن قد تصاب عضلات الذراع وعضلات الجمجمة في البداية وتفقد منعكسات التمطط العضلي باكراً حتى في المناطق التي تبقى فيها القوة العضلية سليمة. ولأن الجذور العصبية تصاب عادة بشكل واضح فإن GBS يمكن أن يصيب الأعصاب القصيرة (الأعصاب الإبطية وبين الضلعية بالإضافة للأعصاب القحفية) والطويلة. يتطور الضعف العضلي وتسوء الحالة كثيراً خلال 30 يوم عادة خلال 14 يوم. وقد يكون تطور المرض سريعاً بشكل مهدد ولذلك قد تفقد وظائف مهمة مثل التنفس خلال عدة أيام أو حتى ساعات. وإن القصور التنفسي بالإضافة إلى صعوبة البلع واضطرابات التنظيم الذاتي قد تهدد الحياة.

#### العلاج

هناك نوعان من العلاج المفيد وهما فصادة البلاسما – تبديل مصورة المريض بالألبومين – وهي العلاج الأول المفيد حيث أظهر أنه ينقص الزمن اللازم للشفاء. وإن حقن جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية (Ig) وريدياً قد تفيد أيضاً وهذه العلاجات متكافئة في فائدتها ولا يوجد فائدة إضافية للمشاركة بينها. في المرضى الذين لديهم صعوبة في التداخل الوريدي فإن إعطاء Ig أسهل لديهم.

### الأشكال المختلفة لمتلازمة غيلان باريه

هناك شكلان من الاعتلالات عديدة الأعصاب المناعية الحادة تشبه GBS في بدئها الحاد نسبياً وعلاقتها مع حوادث مرضية صغيرة سابقة وتناظر الإصابة. الاعتلال العصبي الشللي العيني الرنحي (متلازمة ميلرفيشر) يصيب بشكل أساسي الأعصاب المحركة للعين والأعصاب القحفية الأخرى والأعصاب الحسية العميقة التي تنشأ من الأطراف السفلية.

وإن الشكل الآخر والأكثر شدة يسبب اعتلال عصبي محوري غير التهابي حاد ونمط البدء وتطور الأعراض يشبه GBS التقليدي. وأظهرت المعالجة المناعية السريعة أنها توقف العملية ولكن عندما يحدث الشلل الشديد فإنه يستمر فترة طويلة وأحياناً بشكل دائم. وأظهرت الدراسات الوبائية علاقة وثيقة مع الانتان باللولبيات الصائمية يسمى CIDP أحياناً GBS المزمن لأنه يشبه GBS الحاد في صورته السريرية والمخبرية ويختلف مبدئياً في زمن الحدوث وعدم إمكانية إيجاد عوامل مرضية سابقة. ويشير الاختلاف في الاستجابة للعلاج إلى أن الآلية المرضية المناعية قد تختلف. يحدث CIDP في أي عمر والصورة المعتادة عادة عبارة عن ضعف عضلي بطيء يبدأ في الساقين مع زوال منعكسات منتشر وفقدان حساسية الألياف الكبيرة (الاهتزاز) وأظهرت التجارب أن معظم حالات CIDP تستجيب للعلاج بالستيروئيدات القشرية وحدها.

ويستجيب بعض المرضى للعلاج بفصادة البلاسما أو Ig وريدياً وفي معظم الحالات يكون الخيار العلاجي الأول هو الستيروئيدات القشرية نبدأ بجرعات عالية ثم تخفض تدريجياً للوصول لأقل جرعة مطلوبة للحفاظ على الاستجابة الكافية وعلى الرغم من أن فصادة البلاسما بسيطة وسليمة إلا أنها مكلفة وعادة يجب أن تعاد كل 4-6 أسابيع للحفاظ على فائدتها.

### الاعتلال العصبي الحركي عديد البؤر

إصابة غير شائعة تحدث كاعتلال عصبي وحيد متعدد (حركي فقط) قد يصف المريض على سبيل المثال تطور هبوط معصم وحيد الجانب (إصابة العصب الكعبري) يتبعها هبوط قدم في الجانب الآخر (إصابة العصب الشظوي) بالإضافة إلى ذلك فقد تفقد منعكسات التمطط العضلي خارج توزع الضعف العضلي. لكن يكون فحص الحس طبيعياً

حتى في الأطراف الضعيفة. وإن المميزات المرضية وزوال النخاعين الالتهابي تشبه ما يحدث في CIDP لكنه يكون موضعاً بشكل أكبر ولا يصيب الألياف العصبية الحسية وإن التظاهرة الكهربائية المميزة هي تواجد حصار النقل في العصب الحركي وهذا يعكس زوال النخاعين البؤري. ويستجيب هذا المرض بشكل جيد لـ Ig وريدي بالإضافة إلى المعالجة السامة للخلايا ولكن لا يستجيب للستيروئيدات القشرية أو فصادة البلاسما وكثيراً ما يشتبه تشخيصه مع ALS.

## الاعتلالات العصبية المترافقة مع اعتلالات غاما وحيدة النسيلة

قد يختلط الاعتلال العصبي المحيطي بمعظم اعتلالات غاما وحيدة النسيلة وإن البر وتينات وحيدة النسيلة IgM و IgG و IgA مع كل من سلاسل غابا ولامدا الخفيفة تترافق مع اعتلال الأعصاب. وفي بعض الحالات فإن البروتينات وحيدة النسيلة قد يكون له دور في الاعتلال العصبي فعلى سبيل المثال بعض بروتينات IgM-Kappa وحيدة النسيلة تتفاعل مع السكريات الموجودة في بروتينات خلاياشوان أو الغليكوبروتين المترافق مع النخاعين MAG.

وتتنوع الصورة السريرية للاعتلال العصبي فتفاعل الأضداد وحيدة النسيلة IgM-Kappa- مع Anti IgM يؤدي إلى اعتلال عصبي مع فقدان حس واضح في الألياف الكبيرة مع رنح حسي بالإضافة إلى الضعف العضلي الخفيف. وإن الفحوص التشخيصية الكهربائية تشير إلى زوال النخاعين ولكن مع فقدان ليفي عصبي وفي الحالات الأخرى من البروتينات IgM وحيدة النسيلة يوجد صورة سريرية مميزة تتضمن تغيرات جلدية تشبه صلابة الجلد وضخامة كبدية وشذوذات غدية بالإضافة إلى الاعتلال العصبي (متلازمة POEMS) وبعض مرضى البروتينات وحيدة النسيلة لديهم صورة سريرية مشابهة لـCIDP ويبقى آخرون مصابون بالتنكس المحوري المسيطر.

ويجب التفكير بثلاثة اضطرابات في المرضى المصابين بالاعتلال العصبي ونظائر البروتينات. أولاً هناك ترافق خاص بين الاعتلال العصبي وأورام الخلايا المصورية الوحيدة المصورة للعظم عادة وإن متلازمة POEMS-اعتلال الأعصاب العديد وضخامة الأعضاء والاعتلال الغدي (الشعرانية – الضمور الخصوي) وبروتين IgM وحيد النسيلة وتصبغ الجلد -تترافق عادة مع الأورام النقوية المصلبة للعظم. ومن المهم مسح الهيكل العظمي شعاعياً في مرضى البروتينات وحيدة النسيلة والاعتلال العصبي. ثانياً الغلوبولينات القرية مع أو بدون اعتلال غاما وحيد النسيلة قد تؤدي إلى اعتلال عصبي. ثالثاً . البروتينات وحيدة النسيلة قد تؤدي إلى توضعات نشوانية في العصب وبذلك تؤدي إلىاعتلال عصبي بشكل غير مباشر.

## الاعتلالات العصبية الرنحية ذات الآلية المناعية

يدخل ضمن هذه المجموعة ثلاثة اضطرابات: الاعتلال العصبي الحسي السرطاني والتهاب العقد الحسية المترافق مع مظاهر متلازمة جوغرن والتهاب العقد الحسي مجهول السبب. تتميز هذه الأمراض الثلاثة سريرياً بفقدان حس عميق ذي تطور تحت حاد أو بطيء مؤدياً إلى رنح في المشي وعدم القدرة على تحديد موقع الأطراف. وإن احتمال السرطان الخفي الذي قد يكون السبب في الاعتلال العصبي الرنحي المناعي (نظير الورمي) يتطلب التشخيص التفريقي السريع. وإن أكثر المرافقات حدوثاً هو سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الثدي والمبيض. بالإضافة للمسح السريري لهذه التشوؤات يوجد فحوص مصلية مفيدة خاصة أضداد (Anti-IIa).

## الاعتلالات العصبية الوراثية

وهي من أكثر الأمراض العصبية الوراثية شيوعاً ولأن العديد منها يحدث في أواسط العمر ولأن القصة العائلية عادة غير مميزة فإن الاضطرابات الوراثية تشكل جزءاً هاماً من التشخيص التفريقي لأي اعتلال عصبي عديد مزمن.

### متلازمة شاركوت - ماري - توثCMT

تشير إلى مجموعة من الاضطرابات الوراثية في الأعصاب المحيطية والتي تتشابه في مظاهرها السريرية ولكن تختلف في تشريحها المرضي وفي الشذوذات الصبغية الخاصة كما هو موضح في (الجدول 129-6). ومجموعة واحدة من الاضطرابات قد صنفت مع بعضها ( CMTI) تتميز تشريحياً مرضياً بشذوذات في النخاعين المحيطي وعلى المستوى الجزيئي بشذوذات في بروتينات خاصة موجودة في غمد النخاعين أو خلايا شوان وCMTII يتميز بالتنكس المحوري. وجميع أشكال CMT تميل لأن تتظاهر خلال العقدين الثاني والرابع مع تطور مخاتل لهبوط القدم. ويظهر الفحص السريري ضعف عضلي قاص وضمور العضلات الداخلية في القدم والعضلات الشظوية والظنبوبية الأمامية وربلة الساق. والدرجات المختلفة من اضطرابات وظيفة الألياف الحسية الكبيرة تؤدي إلى ارتفاع عتبات الاهتزاز في أصابع القدم. تفقد منعكسات تمطط العضلة في الكاحلين بداية. ويوجد تشوه في القدم بشكل مميز التقوس العالي (القدم الخمصاء) والأصابع المطرقية وهو تعكس عدم التوازن العضلي طويل الأمد في الأقدام. معظم مرضى CMT لديهم فعاليات وظيفية يومية طبيعية تقريباً ويكون متوسط العمر عندهم طبيعي ويمكن أن يشفى هبوط القدم بالحصر المناسب للكاحل بمثبتات القدم كاحل.

وإن الاستشارة الوراثية وتثقيف المرضى المصابين وعائلاتهم مهم من أجل الاطمئنان ونفي التشخيص غير الضروري للأفراد المصابين في الأجيال اللاحقة. ومن أشكال CMT الاعتلال العصبي الوراثي مع احتمال حدوث الشلول الانضغاطية (الجدول 129-6) ويحدث اعتلال الأعصاب الوحيد المتكرر خاصة في الأطراف العلوية (وخاصة الزند) ومن النادر التعرف على السبب الوراثي (سائد جسمي).

### الاعتلالات العصبية النشوانية

تنجم عن الترسبات خارج الخلوية للمواد النشوانية البروتينية الليفية في الأعصاب المحيطية والعقد الحسية والذاتية وكذلك حول الأوعية الدموية في الأعصاب والأنسجة الأخرى. وفي كل أشكال الداء النشواني فإن الشذوذات الكبيرة والبدئية تصيب الألياف الذاتية والحسية الصغيرة. وإصابة الألياف الصغيرة مسؤولة عن حس الألم والحرور الذي يؤدي إلى اضطراب القدرة في التنبؤ بالأذيات الحرارية

الجدول 129-6. اعتلالات الأعصاب الوراثية الكبرى

| الاضطراب | النمط | المظاهر السريرية | الفيزيولوجيا المرضية | الوراثة | الاضطراب المورثي |
|---|---|---|---|---|---|
| داء Charcot-Marie- tooth CMTL | | تطور بطيء للاعتلالات العصبية الحسية الحركية مع تقوس عال وأورام عابية وتضخم أعصاب | زوال النخاعين وعودة النخاعين بشكل طبقات البصل. | | |
| a | | | | قاهرة | تضاعف القطعة من الصبغي 17 المشفرة لـ PMP-22 |
| b | | | | قاهرة | طفرة نقطية في بروتين النخاعين PO |
| x | | | | مرتبط بالصبغي x | طفرة في connexin 32 |
| التأهب للشلول الانضغاطية | | | الاعتلال الأعصاب بشكل نقانق | قاهرة | فقدان المنطقة PMP-22 من الصبغي 17 |
| CMTII | | مشابه بدون ضخامة أعصاب | تنكس محوري مسيطر في الأماكن القاصية | قاهرة | معتدد. يتضمن طفرات خفيفة في الليفات العصبية |
| CMTIII (داء Dejerine sottas) | | بداية باكرة، اعتلال عصبي حسي حركي شديد. | نقص نخاعين شديد بشكل طبقات البصل | متنحية | طفرة في Po |
| النشواني العائلي (أربعة تحت أنماط) | | | | | |
| بورفيريا | | | | | |
| أسباب أخرى | | | | | |
| الحثل الأبيض | | | | | |
| داء Fabry | | | | | |
| داء Refsum | | | | | |
| داء Tangier | | | | | |
| غياب البروتين الشحمي بيتا | | | | | |
| الاعتلال العصبي المتقدري | | | | | |

والميكانيكية وخطورة أذية النسج وبالتالي فالأذيات غير المؤلمة تشكل الإزعاج الأكبر لهذا الاضطراب وقد تؤدي في المراحل المتقدمة إلى انتانات مزمنة أو ذات عظم ونقي في القدم واليدين مما قد يتطلب البتر.

## اعتلال الأعصاب السكري

هو السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال العصب المحيطي في العالم وتعتمد نسبة الحدوث على التعريف المستخدم فعلى الأقل بعض الشذوذات العصبية المحيطية يمكن كشفها في حوالي 70٪ من مرضى السكري طويل الأمد. ويصيب الاعتلال العصبي العرضي 5-10٪. ويأخذ اعتلال الأعصاب السكري العديد من الأشكال السريرية بما فيها الاعتلال العصبي العديد المتناظر ومجموعة مختلفة من الأذيات العصبية أو الضفيرية (الجدول 129-7).

### اعتلال الأعصاب العديد السكري

يكون متناظر وقاص بشكل مسيطر يبدأ بفقدان الحس في القدمين.

الجدول 129-7. اعتلالات الأعصاب السكرية الهامة

- اعتلال العصب السكري الوحيد واعتلال الضفائر
  - شلل العصب الثالث (عادة يتجنب الحدقات)
  - شلل الأعصاب القحفية الأخرى
  - اعتلال الأعصاب الجذعي
  - اعتلال الضفيرة العجزية القطنية
- اعتلال العصب السكري المتعدد
  - اعتلال العصب العديد المتناظر
    - حسي حركي
    - الألياف الصغيرة: اضطرابات ذاتية مستقلة، ألم حارق قاص

وهو من أشيع أنماط اعتلال الأعصاب السكري غير شائع وقت تشخيص السكري ولكن نسبة حدوثه تزداد خلال سير الداء السكري. الآلية المرضية الدقيقة غير محددة لكن مثل الاختلاطات العينية

والكلوية قد تنقص نسبة حدوثه وشدته بالحفاظ على مستويات سكر الدم قريبة من الطبيعي. ويتوافق هذا التأثير للضبط المحكم مع النظرية التي تقول أن فرط سكر الدم نفسه يؤدي إلى أذية العصب. وإن اختلاطات فرط سكر الدم الذي يؤذي العصب قد تتضمن واحداً أو أكثر مما يلي: شذوذات في التوعية العصبية والجريان الدموي وتأثيرات استقلابية من شذوذات سبل Polyo وضم الغلوكوز لبروتينات العصب غير الأنزيمي.

**التظاهرات السريرية:** الاعتلال العصبي عادة غير عرضي في البداية لكن الشذوذات في الحس والمنعكسات يمكن كشفها بالفحص السريري البروتيني. وتبدأ الأعراض عادة بشكل مخاتل ولكن في بعض الحالات تكون البداية مفاجئة. وفي نسبة قليلة من المرضى يتحرض لبدء العلاج بالأنسولين وخلافاً لمعظم الاعتلالات العصبية الأخرى فإن الحس في الألياف الصغيرة والكبيرة ينقص بشكل مميز في مرضى السكري مما يؤدي إلى ارتفاع عتبات الألم والحرور والاهتزاز. ويتظاهر بسوء وظيفة الألياف الصغيرة عادة بالألم العصبي العفوي وهذا يتضمن الخدر وهو شعور غير جيد يتحرض بمنبهات طبيعية مثل أغطية الفراش على الأصابع في الليل. وقد يحدث حس حارق أو واخز مستمر ويكون المشي الطويل مزعجاً.

وبوضع التشخيص مباشرة لدى مرضى السكري مع صورة سريرية وصفية ويمكن للدراسات التشخيصية الكهربائية أن تكشف الاعتلال العصبي وتكون بروتينات CSF مرتفعة بشكل متوسط. وبالمقابل فإن الاعتلال العصبي السكري عادة لا يشخص . وبشكل عام فإن التشخيص يجب أن يوضع فقط في حالات السكري طويل الأمد والذي يحتاج عادة العلاج بالأنسولين وإذا وجد فقط فرط سكر دم خفيف يتطور حديثاً فإن تشخيص اعتلال الأعصاب العديد السكري يعتبر محتملاً وقلما يسبب هذا المرض ضعفاً عضلياً ما لم يترافق مع ألم شديد من التهاب العصب الوحيد المتعدد المرافق له.

**العلاج** إن تصحيح سكر الدم لقيم قريبة من الطبيعي مهم في كل من الوقاية الأولية وإبطاء تطور المرض (الفصل 68) والأعراض المؤلمة عادة تستجيب لمضادات الاختلاج مثل Gabopentine أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل Desipramine

## الاعتلال العصبي الغذائي الكحولي

إن الاعتلال العصبي العديد عند الكحولين المزمنين يحدث عادة في سياق العوز الغذائي المرافق ومعظم الأشخاص المصابين لديهم دليل على عوز غذائي عديد العوامل وأحياناً فإن الخلفية الغذائية تبدو كافية والعلاقة المباشرة للكحول لا يمكن استبعادها. ويظهر التشريح المرضي تموت المحاور العصبية للألياف الحسية والحركية معاً. والأعراض البدئية هي الألم والخدر الذي يبدأ في أخمص القدمين وأحياناً يتطور لحس حرق في القدمين وفرط حسي شديد وعادة يترافق مع ألم ومضض في الربلتين ومن النادر أن يكون الضعف العضلي شديداً ويكون عادة قاصياً وتزول منعكسات التمطط العضلي بداية في الكاحلين. والعلاج بالدعم الغذائي المتضمن التيامين والفيتامينات المتعددة وإيقاف تناول الكحول ذو فائدة كبيرة في المراحل الباكرة من المرض. وفي الحالات المتقدمة من المرض قد يستمر في التطور لفترة بعد بدء المعالجة وقد يكون الشفاء غير كامل.



الفصل 130

# أمــــــراض العضــــــلات

إن أمراض العضلات الهيكلية (الاعتلال العضلي) هي اضطرابات تتضمن خللاً أولياً بنيوياً أو وظيفياً في العضلات. ويمكن تصنيفها بشكل واسع إلى اضطرابات وراثية وأخرى مكتسبة (الجدول 130-1)

## تعصب العضلات وبنيتها

تحتوي العضلة العديد من الوحدات الحركية ويختلف عدد الألياف العضلية المعصبة بوحدة محركة واحدة من عضلة لأخرى. تحوي العضلات التي تساهم بحركات التناسق الدقيقة كعضلات المقلة أقل من 10 ألياف لكل وحدة حركية بينما تحوي عضلات الأطراف الدانية القوية وحدات حركية كبيرة حيث يتعصب 1000-2000 ليف بوحدة محركة واحدة.

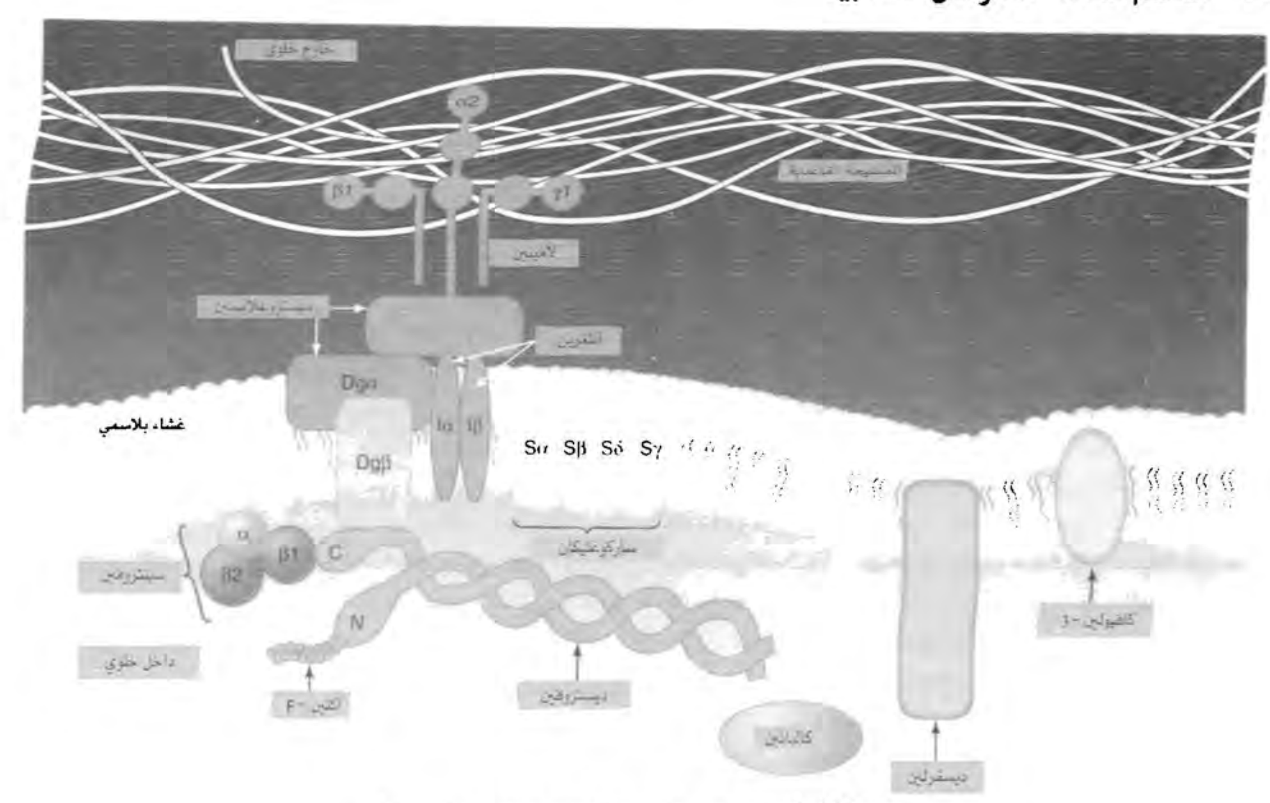
تتألف الألياف العضلية من لييفات عضلية ثخينة ورفيعة وتحاط اللييفات العضلية بغشاء غمد الليف العضلي والصفيحة القاعدية. ويعرف الآن أن عدداً من الضمورات العضلية تحدث بسبب خلل وراثي في هذه المنطقة (الشكل 130-1) وإن مكونات غمد الليف العضلي تعرف بمعقد الديستروفين- غليكوبروتين (Dge) وهو معقد عبر غمد الليف العضلي من البروتينات والبروتينات السكرية التي تربط الهيكل الخلوي لما تحت غمد الليف العضلي باللحمة خارج الخلوية. وإن الديستروفين هو البروتين الأول الذي عرف من معقد DGC. وتتضمن المكونات الأخرى معقد الديستروغليكان (β وα) ومعقد الساركوغليكان (α، β، γ، δ) ومعقد السنيتروفين ($\alpha,\beta_1,\beta_2$) والصفيحة القاعدية تلتصق قريباً من البروتين خارج الخلوي لغمد الليف العضلي وتعرف مكوناتها باسم اللامينين.

## التقييم

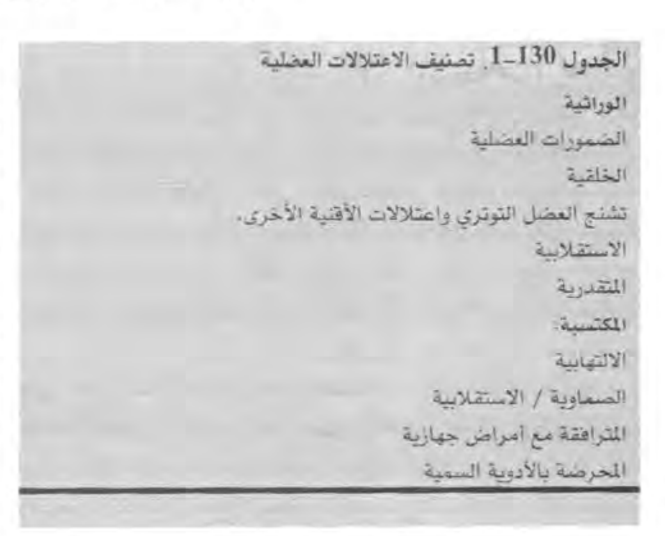
تعتبر القصة المرضية الأهم في تقييم مريض مصاب باعتلال عضلي والعرض الأكثر شيوعاً هو الضعف العضلي. إذا كان الضعف في الساقين يشكو المريض من صعوبة صعود الدرج والنهوض من الكرسي المنخفض أو من دورة المياه أو من الأرض. وعندما يصاب الذراعان يلاحظ المريض اضطراباً في رفع الأجسام (وخاصة فوق رؤوسهم) وفي غسل وتسريح شعرهم. تشير هذه الأعراض لضعف دانٍ وهو الموضع الأكثر شيوعاً للضعف في اعتلال العضلات. وفي حالات نادرة يشتكي المرضى بداية من ضعف إجراء قبضة باليد (صعوبة في فتح الأغطية وفي فتح مقابض الأبواب) أو من تعثر كنتيجة لضعف الكاحلين من الضعف العضلي القاصي أو تغير في الكلام أو البلع أو من أجفان مرتخية ومن شفع الرؤية وذلك من ضعف العضلات المعصبة بالأعصاب القحفية.

وإن درجة الضعف خلال سير المرض مهمة فقد يتواجد طوال الوقت (ثابت) أو يكون متقطعاً (متناوب). ويمكن للاعتلالات العضلية أن تتظاهر بضعف ثابت أو متناوب وقد تكون الاضطرابات العضلية حادة (<4 أسابيع) أو تحت حادة (4-8 أسابيع) أو مزمنة (>8 أسابيع) وتتضمن الأمثلة (1) حادة أو تحت حادة في الاعتلالات العضلية الالتهابية (التهاب العضل والجلد (DM) والتهاب العضلات العديد (PM) (2) مزمنة مع تطور بطيء خلال سنوات (معظم الحثول العضلية) (3) ضعف ثابت مع تغير طفيف خلال عقود (الاعتلالات العضلية الخلقية). ويتعرض مرضى اعتلالات الأقنية أو الاعتلالات العضلية الاستقلابية لهجمات ناكسة من الضعف لعدة سنين. بينما يتعرض المريض المصاب بتخرب العضلات الحاد الناجم عن الانسمام كما في الكوكائين لهجمة حادة واحدة.

والمريض الذي يشكو من ضعف شامل معمم أو تعب نادراً ما يكون مصاباً باعتلال عضلي وخاصة إذا كان فحصه العصبي طبيعي. والتعب هو شكوى مريض الوهن العضلي الوخيم لكنه عرض غير نوعي والألم العضلي كذلك شكوى غير نوعية تترافق مع بعض الاعتلالات العضلية بشكل نادر قد يكون الألم العضلي نوبياً (مثل الاعتلالات العضلية الاستقلابية) أو مستمراً تقريباً (مثل الاعتلال العضلي الالتهابي العرضي) لكن الألم العضلي غير شائع في معظم أمراض العضلات وتنجم آلام الأطراف بشكل أكثر احتمالاً عن الاضطرابات المفصلية أو العظمية ومن النادر أن تكون الآفات العضلية مسؤولة عن ظهور آلام مهمة وعدم ارتياح في العضلة إذا كانت القوة الطبيعية. وإن التشنج العضلي اللاإرادي قد يشير إلى مرض عضلي. ويكون التشنج موضعاً في عضلة وحيدة ويستمر من ثوان لدقائق. وعادة ما تكون سليمة وطبيعية. ولا تعكس اعتلالاً عضلياً. وتحدث التشنجات مرافقة للتجفاف ونقص الصوديوم وفرط آزوت الدم والوذمة المخاطية وأمراض الأعصاب مثل التصلب الجانبي الضموري. والتقفعات العضلية نادرة وتشبه التشنج وتستمر لفترة أطول من التشنج وتحدث بالجهد العضلي في اضطرابات الأنزيمات الحالة للسكر. وبتخطيط العضلات الكهربي EMG فإن التقفعات صامتة كهربائياً بينما التشنج العضلي يعطي انفراغات سريعة للوحدات الحركية. ويجب ألا تختلط التقفعات العضلية مع تقفع الوتر الثابت. وإن التشنج العضلي التوتري (التأتر العضلي) هو ظاهرة تعبر عن اضطراب الاسترخاء العضلي بعد تقلص إرادي قوي. يذكر المرضى صلابة عضلية أو تقلص مستمر في أي مجموعة عضلية تقريباً لكن بشكل خاص في الأيدي والأجفان. يمكن للضعف المحرض بالجهد والآلام العضلية أن تترافق مع بول أحمر أو غامق (بيلة الخضاب العضلي والتي تتلو التخرب العضلي السريع).




الشكل 130-1. معقد الديستروفين - الغليكوبروتين والبروتينات المتعلقة



| الجدول 130-1. تصنيف الاعتلالات العضلية |
| --- |
| الوراثية |
| الضمورات العضلية |
| الخلقية |
| تشنج العضل التوتري واعتلالات الأقنية الأخرى. |
| الاستقلابية |
| المتقدرية |
| المكتسبة: |
| الالتهابية |
| الصماوية / الاستقلابية |
| المترافقة مع أمراض جهازية |
| المحرضة بالأدوية السمية |

## الفحص

يجب فحص وظائف عضلية خاصة. ولقد تم تقييم القوة العضلية كمياً بواسطة نظام MRC (جمعية بريطانيا العظمى للأبحاث الطبية) وهي تتدرج من 0 إلى 5

5: قوة طبيعية.
4: حركة فاعلة ضد الجاذبية والمقاومة.
3: حركة فاعلة ضد الجاذبية.
2: حركة فاعلة فقط عند إلغاء الجاذبية.
1: تقلص ضئيل.
0: لا تقلص.

ويجب تأمل العضلات للبحث عن الضمور أو الضخامة . يحدث الضمور في العضلات الدانية للأطراف عادة في الاعتلالات العضلية طويلة الأمد. وقد تتضخم العضلات بشكل معمم في الحالات الحثلية وتشنج العضلات التوتري. وفي حثل دوشن وبيكر تتضخم الربلتان كنتيجة للضخامة الكاذبة الناجمة عن الاستبدال بالنسيج الضام والشحمي. ويكون فحص الحس طبيعياً في أمراض العضلات. وتبقى المنعكسات سليمة في بداية المرض ولكن عندما تصبح العضلات ضعيفة بشدة تصبح المنعكسات ناقصة الفعالية أو غير قابلة للإثارة. ويتواجد دليل على إصابة نورون محرك علوي (مثل التشنج وعلامة بانسكي والرمع) فقط إذا كان هناك مرضاً مرافقاً في CNS.

## نماذج الضعف

تحدث ستة نماذج واسعة من الضعف في الاعتلالات العضلية:

1- الأكثر شيوعاً يحدث في العضلات الدانية للأطراف توزع زنار الطرف وقد تصاب العضلات العاطفة والباسطة في العنق ومن غير المعروف لماذا تبدأ معظم الاعتلالات العضلية في العضلات الدانية.

2- يمكن أن يحدث الضعف القاصي في الأطراف العلوية (مجموعة العضلات الباسطة) أو في الأطراف السفلية (مجموعة عضلات المسكن الأمامي أو الخلفي) إن مثل هذا الضعف العضلي الانتقائي غالباً ما يكون مظهراً للاعتلالات العصبية.

3-الضعف الكتفي الشظوي يتضمن ضعفاً في العضلات حول الكتف وضعفاً في العضلات القاصية في المسكن الأمامي

للطرف السفلي ويترافق ضعف عضلات الكتف مع تجنح الكتف.

4 ضعف قاص في الطرف العلوي في العضلات القاصية للساعد (العضلات القابضة للمعصم والأصابع) وقد يحدث ضعف دان في الطرف السفلي يصيب باسطات الركبة (مربعة الرؤس) وهذا النمط نموذجي في التهاب العضلات بالأجسام الاندخالية وقد يشاهد في الحثل العضلي التوتري.

5 -ويمكن أن تسيطر إصابة عضلات المقلة والبلعوم.

6 - ضعف بسط العنق (متلازمة الرأس الساقط) قد يكون هو المسيطر.

وهذه النماذج الستة للاعتلال العضلي مفيدة في التشخيص التفريقي. ولكن الأمراض العضلية العصبية قد تتظاهر أيضاً بواحد من هذه النماذج على سبيل المثال بينما يكون الضعف الداني مميزاً للاعتلالات العضلية أكثر من القاصي فإن مرضى الاعتلال العصبي المكتسب المزيل للنخاعين (غيلان بارية والتهاب الأعصاب العديد الالتهابي المزيل للنخاعين المزمن) يتظاهرون باعتلال عضلي دان وقاص. مثل هذه الاعتلالات العصبية تكون مترافقة مع فقدان الحس والمنعكسات. ويكون ضعف عضلات المقلة والبلعوم والعضلات الدانية للطرف مميزاً لاضطرابات النقل في الوصل العصبي العضلي مثل الوهن العضلي الوخيم ولكن يشكو هؤلاء المرضى أيضاً من شفع وضعف متردد ومظاهر مخبرية إضافية تقود للتشخيص الصحيح.

## الخزعة العضلية

للخزعة العضلية المثبتة قيمة قليلة في التشخيص ويجرى فحص النسيج العضلي تحت المجهر بشكل مبدئي باستخدام العينة المجمدة. ويمكن أن تثبت الخزعة العضلية وجود دليل على اعتلال عصبي أو عضلي. ويمكن أن تعطي تشخيصاً دقيقاً للكثير من الاعتلالات العضلية الوراثية أو المكتسبة.

## الحثول العضلية

وهي اعتلالات عضلية وراثية تتميز بضعف عضلي مترق وتنكس واستبدال لاحق بنسيج ضام شحمي وليفي. صنفت الحثول العضلية قديماً حسب توزع الضعف فيها وعمر البدء ونمط التوريث. وإن تقدم الفهم الجزيئي للحثول العضلية قد بين الطفرة المورثية والنواتج غير الطبيعية للمورثات في معظم هذه الأمراض الجدول (130-2). والاعتلالات الحثلية هي اضطرابات مرتبطة بالصبغي X تنتج عن طفرة في مورثة الديستروفين الكبيرة المتوضعة في $X\ p_{21}$.

والديستروفين هوبروتين هيكلي تحت الغمد الليفي العضلي والذي يدعم الغشاء العضلي مع المكونات الأخرى لـ DGC أثناء التقلص. وتقوم الطفرات بتعطيل الترجمة المورثية مما يسبب فقداً شبه كلي للديستروفين (حثل دوشن) بينما الطفرات ضمن الهيكل (in-frame) تؤدي لترجمة ديستروفين نصف وظيفي ذو حجم أو كمية غير طبيعية (حثل بيكر). نسبة حدوث حثل دوشن (3500/1) ولادة ذكر ثلث هذه الحالات ناتج عن طفرة جديدة. يتظاهر الحثل باكراً قبل عمر 2-3 سنوات بتأخر المعالم الحركية وصعوبة الركض وتتأثر العضلات الدانية بشكل أشد ويترقى المرض بسرعة. يبدأ المريض بالوقوع بعمر 5-6 سنوات بشكل متكرر ويجد صعوبة في صعود الدرج بعمر 8 سنوات وعادة يعتمد على الكرسي المتحرك بعمر 12 سنة. يموت أغلب المرضى بسبب المضاعفات التنفسية في العشرينات من عمرهم. ويمكن أن يحدث قصور القلب الاحتقاني واللانظميات بشكل متأخر. تصاب العضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي مؤدية إلى انسداد معوي كاذب ويكون IQ منخفضاً مما يشير لإصابة CNS. وإن حثل بيكرهو شكل أخف من الاعتلال الحثلي والاختلاف في الشدة يعتمد على الآفة الوراثية وهو أقل شيوعاً من حثل دوشن نسبة حدوثه 100000/5.

يشكل الحثل التوتري اضطراباً جسمياً سائداً متعدد الأجهزة يؤثر على العضلات الهيكلية والقلبية والملساء وأعضاء أخرى مثل العينين والجهاز الغدي الصماوي والدماغ وهو الشكل الأكثر شيوعاً للحثل العضلي نسبة حدوثه 100000/13.5 ولادة حية. يحدث في أي عمر مع بداية معتادة للأعراض في أواخر العقد الثاني أو الثالث. ولكن قد يبقى بعض المرضى المصابين بدون أعراض طوال حياتهم. ويطلق على الشكل الشديد الذي يبدأ في الطفولة اسم الحثل التوتري الخلقي وتسوء شدة المرض عادة من جيل لآخر(توقع). يبدي المرضى بشكل وصفي ضعفاً عضلياً في الوجه مع ضمور العضلة الصدغية وصلع جبهي وإطراق. وضعف في عطف العنق. ويبدأ ضعف الطرف عادة بشكل قاص ويتطور ببطء ليصيب عضلات زنار الطرف الدانية. والتشنج العضلي التوتري القرعي يمكن أن يثار بالفحص في معظم الحالات وخاصة في العضلات الباسطة للمعصم والراحتين. وتتضمن التظاهرات المرافقة الساد والضمور الخصوي والعنانة واضطراب الذكاء وكثرة النوم المترافقة مع توقف التنفس المركزي والانسدادي. وقد يكون ضعف العضلات التنفسية شديداً مع اضطراب في دينمية التهوية ومن الشائع حدوث اضطرابات في النقل القلبي يمكن أن تسبب موتاً مفاجئاً. وقد نحتاج تركيب ناظم قلبي. ويجب إجراء تخطيط كهربائي قلبي سنوي. وقد يؤدي نقص الأكسجة المزمن إلى صمة رئوية.

والخلل الجزيئي للحثل التوتري (DM-1) هو امتداد شاذ في تكرار CTG على الصبغي 19q13.2. والمكان الثاني للحثل التوتري تم تحديده على الصبغي 3q وهو امتداد شاذ في تكرار رباعيات النكليوتيد. والآلية المرضية الدقيقة لـ $DM_1$ و$DM_2$ غير معروفة ولكن من المحتمل أنه نسخ شاذ لـ RMA بتكرار مرضي. يشبه $DM_2$ الحثل التوتري ويكون الضعف عادة دان ويشكو المريض من التوتر والألم العضلي. مرضى الاعتلال العضلي التوتري قد يكون لديهم إصابات أقل شدة في القلب والأعضاء الأخرى.

الجدول 130-2. الحثول العضلية الكبرى

| المرض | نظام التوريث | موقع الطفرة المورثية | البروتين |
|---|---|---|---|
| *مرتبط بالصبغي X | | | |
| دوشن/بيكر | XR | Xp21 | ديستروفين |
| ايميري-دريفور | XR | Xq28 | ايميرين |
| *حزام الطرف: الزنار الطرفي. | | | |
| LGMD 1A | AD | 5q22-34 | غير معروف. |
| LGMD 1B | AD | 1q11-21 | غير معروف. |
| LGMD 1C | AD | 3p25 | كافيولين -3 |
| LGMD 2A | AR | 15q15 | كالبائين 3 |
| LGMD 2B | AR | 2p12 | ديسفرلين |
| LGMD 2C | AR | 13q2 | غاماساركوغليكان |
| LGMD 2D | AR | 17q12 | ألفا ساركوغليكان |
| LGMD 2E | AR | 4q 12 | بيتا ساركوغليكان |
| LGMD2F | AR | 5q33 | دلتا ساركو غليكان |
| LGMD 2G | AR | 17q11 | غير معروف |
| *وجهي كتفي عضدي | AD | 4q35 | غير معروف |
| *عيني بلعومي | AD | 14q11 | Poly (A) binding protin 2 |
| *الحثل العضلي التأتري نمط 1 | AD | 19q13 | ميوتونين بروتين كيناز |
| *الحثل العضلي التأتري نمط 2 | AD | 3q | غير معروف |
| *خلقي | | | |
| مع إصابة CNS | | | |
| فوكوياما | AR | 9q31-33 | فوكوتين |
| بدون إصابة CNS | | | |
| نمط عوز ميروزين الكلاسيكي | AR | 6q2 | لامينين-2 (ميروزين) |
| نمط إيجابية ميروزين الكلاسيكي | AR | ؟ | غير معروف |
| عوز انتي غرين | AR | 12q13 | انتغرين α7 |
| *قاص | | | |
| بداية في الكهولة المتأخرة IA(ميلاندر) | AD | 2q12-14 | غير معروف |
| بداية في الكهولة المتأخرة 1B (UDD) | AD | 2p | تيتين |
| بداية في الكهولة الباكرة IA(نوناكا) | AR | 9p 1-q1 | GNE |
| بداية في الكهولة الباكرة 1B(ميوشي) | AR | 2q12-14 | ديسفرلين |
| بداية في الكهولة الباكرة 1C (لاينع) | AD | 14 | غير معروف |

*AD: سائد جسمي AR: مقهور جسمي XR: مرتبط الصبغي X مقهور.

## الاعتلالات العضلية الخلقية

تصنيف حسب مظهر الخزعة (الجدول 130-3) وتتواجد عادة عند الولادة مترافقة مع نقص مقوية وتأخر لاحق في التطور الحركي. ولأن معظم الاعتلالات العضلية الخلقية غير متزايدة نسبياً فالمرضى عادة

الجدول 130-3. الاعتلالات العضلية الخلقية

| |
|---|
| اللب المركزي |
| Nemalin |
| نووي مركزي (أنبوبي عضلي) |
| عدم التناسق الخلقي النمط الليفي |
| أنبوبي غرني |
| الأجسام المرجعة |
| ليفي عضلي |

في سن البلوغ وقد لا يشخص المرض حتى العقد الثاني أو الثالث والموجودات السريرية الشائعة تتضمن نقصاً في الكتلة العضلية. وبنية جسمية نحيلة ووجه طويل ونحيف مع تشوهات هيكلية (حنك ذو تقوس عال. صدر مجوّف. حدب جنفي. خلع ورك. قدم خمصاء) وغياب أو نقص منعكسات التمطط العضلي. العيوب المورثية الجزيئية للعديد من الاعتلالات العضلية الخلقية أصبحت معروفة الآن. وقد أعيد تصنيف هذه الأمراض بالإضافة للحثول العضلية.

## الاعتلالات العضلية الاستقلابية

(الجدول 130-4) وتتضمن (1) اضطرابات استقلاب الغلوكوز /غليكوجين (2) اضطراب استقلاب الشحوم (3) الاضطرابات المتقدرية.

**الجدول 130-4. الاعتلالات العضلية الاستقلابية والتقدرية**

| | |
|---|---|
| **أعواز استقلاب الغليكوجين** | |
| نمط II | الفا 1-4 غليكوزيداز (acidmaltase) |
| نمط III | الأنزيم المفكك للتفصنات |
| نمط IV | الأنزيم المكون للتفصنات |
| نمط V | فوسفوريلاز* (McArdle's) |
| نمط VII | فوسفور فركتوكيناز* (Tarui's) |
| نمط VIII | فوسفوريلاز b كيناز* |
| نمط IX | فوسفوغليسرات كيناز |
| نمط X | فوسفوغليسرات* |
| نمط XI | نازعة هيدروجين اللاكتات* |
| **أعواز استقلاب الشحوم:** | |
| ناقل الكارنتين بالميتويل | |
| عوز الكارنتين العضلي/الجهازي البدئي | |
| عوز الكارنتين الثانوي | |
| **الاعتلالات العضلية المتقدرية:** | |
| عوز معقد نازعة هيدروجين البيروفات | |
| الشلل العيني الخارجي المترقي (PEO) | |
| جسمي سائد مع فقد DNA متقدري عديد | |
| ادنين نكليوتيدترانسفيراز 1 (ANT1)، TWINKLE | |
| بوليميرازم غاما | |
| متلازمة Kearns-sayre | |
| الصرع العضلي الرمعي والألياف الحمراء العريضة (MERRF) | |
| اعتلال الدماغ المتقدري مع حماض لبني وهجمات شبيهة بالسكتة (MELAS) | |
| اعتلال عضلي دماغي معوي معدي عصبي متقدري (MNGIE) | |
| متلازمة النضوب المتقدري | |
| متلازمة Leigh والاعتلال العصبي، الرنح، التهاب شبكية صباغي (NARP) | |
| عوز نازعة هيدروجين السوكسينات* | |

*قد يؤدي العوز إلى عدم تحمل الجهد وبيلة خضاب العضلات

## اضطرابات استقلاب غلوكوز/غليكوجين

إن الغلوكوز وشكله التخزيني الغليكوجين ضروري لمتطلبات العضلة من الطاقة بالطريق اللاهوائي قصير الأمد وإن اضطراب استقلاب الغلوكوز والغليكوجين (المسماة أدواء الغليكوجين) تتوضع في متلازمتين (1) أعراض ديناميكية لعدم تحمل الجهد والألم وتشنجات وبيلة خضاب العضلات (2) أعراض سكونية لضعف ثابت بدون عدم تحمل جهد أو بيلة خضاب العضلات. ومن بين المكونات الغليكوجين الأحد عشر فإن عوز غلوكوز 6 فوسفات (نمط1) و الفوسفوريلاز الكبدي (نمط4) لا يؤثران على العضلات.

### داء الغليكوجين مع عدم تحمل الجهد وبيلة خضاب العضلات

يبدأ عدم تحمل الجهد (الجدول 130-4) في الطفولة ويترافق في العقد 2-3 مع ألم عضلي بالجهد وتشنجات وبيلة خضاب العضلات. ويلاحظ العديد من المرضى ظاهرة (الدورة الثانية) بعد فترة قصيرة من الراحة حيث يستطيعون متابعة العمل بنفس مستوى الفعالية السابق وتحدث التشنجات بتقفعات صامتة كهربائياً. وتكون القوة والمستوى الدموي للكرياتينين كيناز CK و EMG بين النوبات طبيعية عادة في بدء المرض. ولكنها قد تصبح غير طبيعية مع تقدم العمر. بعد هجمات شديدة من بيلة خضاب العضلات يظهره EMG وحدات عضلية معتلة ورجفانات. ويظهر EMG المجرى أثناء التشنج (التقفع) صمتاً كهربائياً. وفي اختبار إجهاد الساعد فإن مستوى اللاكتات الوريدي يفشل في الارتفاع في عوز كل من الفوسفوريلاز العضلي والفوسفوفروكتوكيناز وفسفوغليسرات كيناز ويرتفع لما تحت الطبيعي في عوز فوسفوريلاز β كيناز وفوسفوغلوكوموتاز ونازعة هيدروجين اللاكتات ويتم التشخيص بدراسة أنزيمات الخزعة العضلية أو بتحديد طفرات مورثية خاصة.

### داء الغليكوجين مع ضعف ثابت دون عدم تحمل جهد

(الجدول 130-4) يتظاهر كمتلازمة ضعف دان مترق ويحتاج التشخيص خزعة عضلية أو تحديد طفرة مورثية.

## اضطرابات استقلاب الحموض الدسمة

إن الشحوم مهمة لحاجة العضلات من الطاقة الهوائية خلال الجهد الطويل حيث تشكل الحموض الدسمة المصلية طويلة السلسلة الوقود الشحمي البدئي لاستقلاب العضلات حيث تنتقل إلى المتقدرات كإسترات الكارنتين وتستقلب بواسطة الأكسدة β. يحول الكارنتين بالميتويل ترانسفيراز I (CPT) أسيتل تميم الأنزيم A (COA) إلى أسيتل كارنتين والذي ينقل فيما بعد إلى المتقدرة بواسطة ناقل الأسيتل كارنتين بالتبادل مع الكارنتين. ويقوم (CPTII) في الغشاء الداخلي المتقدري بإعادة تشكيل أستيل (COA). وإن عوز الكارنتين أو CPT أو أيا من أنزيمات الأكسدة β قد يؤدي إلى اضطراب الاستقلاب العضلي للشحوم.

وكما في عيوب سبيل الغليكوجين فإن الاستقلاب الشاذ للحموض الدسمة يؤدي إلى عدم تحمل الجهد مع بيلة خضاب العضلات أو إلى ضعف عضلي سكوني مع اعتلال تخزين الشحوم العضلي بالإضافة إلى بعض الاضطرابات في استقلاب الشحوم مما قد يؤدي إلى أزمات استقلابية في أعضاء متعددة مع قصور كبدي واضطراب الحالة العقلية. ويعتقد أن معظم اضطرابات الشحوم هي ذات وراثة جسمية مقهورة (الجدول 130-4)

## الاعتلالات العضلية المتقدرية

(الجدول 130-4). تؤدي إلى ضعف عضلي بطيء التطور لعضلات الأطراف الدانية وعضلات العين الخارجية والعضلات القحفية الأخرى وقابلية التعب غير الطبيعية بالجهد الطويل. والبعض منها يؤثر على أعضاء وأجهزة متعددة بالإضافة إلى العضلات. وفي العديد من الاعتلالات العضلية المتقدرية تحوي بعض الألياف العضلية

متقدرات شاذة وتبدو هذه الألياف بأصبغة الخزعة (ثلاثي الكروم) حمراء ممزقة. وقد تفشل في التفاعل مع السيتوكروم أوكسيداز. وترتفع عادة المستويات المصلية لحمض اللبن أثناء الراحة في الاعتلالات العضلية المتقدرية. وتنجم أمراض المتقدرات عن طفرات في DNA النووي أو المتقدري. وخلال الإلقاح تأتي جميع المتقدرات من الأم لذلك فإن كل الطفرات في DNA المتقدرات إما منقولة من الأم أو ناشئة من جديد في مبيض الأم أو بشكل باكر في الحياة الجنينية. ولما كان القسم الأعظم من بروتينات المتقدرات (95%) مرمزة من مورثات نووية فإن الاضطرابات المتقدرية قد تكون أيضاً وراثية جسمية سائدة أو مرتبطة بالصبغي X وتسبب الاضطرابات المتقدرية عيوباً كيماوية حيوية قريباً من السلسلة التنفسية (متضمنة نقل الركائز والاستهلاك) أو ضمن السلسلة التنفسية.

## الاضطرابات المتقدرية الخاصة التي تصيب العضلات

### الشلل العيني الخارجي المترقي PEO

إن PEO والإطراق الشديدة هي السمات المميزة سريرياً لأمراض المتقدرات. وغالباً ما يكون الإطراق العرض الذي يراجع من أجله المريض ويلاحظ عادة في الطفولة. وإن كلاً من الإطراق وPEO (نقص حركات العين) قد يتم إغفاله من قبل المريض والفاحص. ولا يذكر المرضى عادة الرؤية المزدوجة ويمكن أن يحدث ضعف دان خفيف. وإن PEO الناجم عن إصابة المتقدرات يترافق مع فقد صبغي وحيد أو متعدد من DNA المتقدرات. فالمرضى الذين لديهم فقد صبغي وحيد يكون عندهم متلازمة Kearns-Sayre والتي تتظاهر قبل عمر 20 سنة وتتضمن العديد من الشذوذات في أجهزة معتددة مثل التهاب الشبكية الصباغي والحصار القلبي وفقدان السمع والقامة القصيرة والرنح وتأخر البلوغ واعتلالات عصبية محيطية واضطراب تهوية. وتنتج هذه المتلازمة عن حذف صبغي كبير ووحيد في المتقدرات وتحدث بشكل إفرادي دون قصة عائلية. أما المرضى المصابين بـ PEO ولديهم حذف صبغي متقدري متعدد يكون لديهم نموذج وراثي جسمي سائد. والعديد من المورثات المسؤولة قدتم وصفها (الجدول 130-4).

### الصرع الرمعي العضلي والألياف

### الحمراء الممزقة MERRF

لدى المرضى أعراض متعددة من النوبات الصرعية والمعممة والرنح والعتاهة وفقد السمع الحسي العصبي والضمور البصري بالإضافة لضعف زنار الطرف. وبعض المرضى لديهم اعتلال عصبي محيطي واعتلال عضلة قلبية وأورام شحمية جلدية أما الإطراق وPEO فلا يظهران عادة.

### اعتلال العضلات والدماغ المتقدري مع الحماض

### اللبني مع النوب الشبيهة بالسكتة الدماغية MELAS

إن مرضى MELAS لديهم تطور باكر طبيعي ويتعرضون لنوبات صداع تشبه الشقيقة وسكتات دماغية قبل عمر 40 سنة ولديهم حماض لبني مزمن وتشمل التظاهرات الأخرى (العتاهة وفقد السمع والإقياء النوبي والرنح والسبات بالإضافة للسكري). بينما يكون الإطراق و PEO غير شائعين.

## اعتلالات الأقنية (التشنج العضلي التوتري غير الضموري والشلل الدوري)

يصنف التشنج العضلي التوتري إلى اضطراب حثلي وغير حثلي وإن الشكل غير الحثلي والشلل الدوري تنتج عنه طفرات في العديد من الأقنية الشاردية في العضلات (الجدول 130-5) وغالباً ما تستخدم عبارة اعتلال الأقنية لوصف هذه المجموعة من الاضطرابات.

### اعتلال أقنية الكلور

تنتج التشنجات العضلية التوترية الخلقية عن طفرة محددة في مورثة أقنية الكلور العضلية وهناك نوع وراثي جسدي سائد وآخر متنحي وهما متخالفان صبغياً فالشكل ذو الصبغي الجسدي السائد (داء Thomsen) والشكل ذو الصبغي المتنحي (التشنجات العضلية التوترية الخلقية لبيكر) كلاهما حميد ويترافقان مع ضخامة عضلية وتشنجات مقوية بالجهد أو القرع ويزداد التشنج المقوي بالبرد ويتحسن بالجهد ولا يوجد إصابة للقلب والأعضاء الأخرى. ولا يعاني مرضى (داء Thomsen) من الضعف بينما مرضى التشنج العضلي التوتري الخلقي لبيكر لديهم تموج في القوة وقد يتطور لديهم ضعف زنار الطرف الدائم والعديد من المرضى لا يحتاجون للعلاج ولكن الأدوية مثل الكينين والبروكائين أميد والفينوتئين والميكسلتين تنقص التوتر العضلي وتحسن القوة.

### اعتلال أقنية الصوديوم

العديد من الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة تنجم عن طفرة محددة في مورثة قناة الصوديوم المعتمدة على الفولتاج ويحدث لدى كل المرضى أعراض تبدأ في العقد الأول من العمر. وإن نظير التشنج العضلي التوتري الخلقي يتميز بتشنجات متناقضة تزداد مع التمرين. وتسوء التشنجات بالحرارة المنخفضة ويمكن معالجتها بحاصرات أقنية الصوديوم مثل الميكسلتين.

تأتي النوب الشللية المترافقة مع فرط بوتاسيوم على شكل هجمات يستمر الضعف فيها 1-2 ساعة وتحرض النوبات بالصيام والراحة بعد الجهد أو بتناول الأغذية الغنية بالبوتاسيوم. وخلال الهجمات يكون لدى المريض نقص منعكسات مع حس طبيعي ولا يوجد ضعف عضلي عيني أو ضعف بعضلات التنفس. وقد يكون مستوى بوتاسيوم المصل طبيعياً خلال الهجمات ولذلك فالتعبير الأكثر دقة عن المرض هو النوب الشللية الحساسة للبوتاسيوم وإن نوب الضعف نادراً ما تحتاج للعلاج وإن كلاً من الكاربوهيدرات الفموية أو الغلوكوز تحسن الضعف. ويتضمن العلاج المانع للنوب المدرات التيازيدية ومشابهات بيتا والحمية المنخفضة البوتاسيوم والغنية بالكاربوهيدرات مع تجنب الصيام والفعاليات المجهدة والبرد.

وفي نسبة قليلة من المرضى فإن الشلل الدوري بانخفاض البوتاسيوم ينتج عن طفرات في أقنية البوتاسيوم.

الجدول 130-5. اعتلالات الأقنية والاضطرابات المتعلقة بها

| الاضطرابات | التظاهرات السريرية | الوراثة | الصبغي | المورثة |
|---|---|---|---|---|
| اعتلال أقنية الكلوريد | | | | |
| التشنجات العضلية التوترية الخلقية | | | | |
| مرض Thomsen | تشنجات عضلية توترية | جسمية سائدة | 7q 35 | CLC-1 |
| مرض Becker | تشنجات عضلية توترية وضعف | جسمية متنحية | 7q 35 | CLC-1 |
| اعتلال أقنية الصوديوم | | | | |
| تظير التوتر العضلي الخلقي | نظير التوتر العضلي | جسمية سائدة | 17q13.1-13.3 | SCNA4A |
| الشلل النوبي المترافق مع فرط بوتاسيوم | شلل نوبي توترات عضلية ونظير التوترات العضلية | جسمية سائدة | 17q13.1-13.3 | SCNA4A |
| اعتلال أقنية الكالسيوم | | | | |
| شلل نوبي مع نقص بوتاسيوم الدم | شلل نوبي | جسمية سائدة | 1q31-32 | مستقبلات ديهيدروبيريدين |
| فرط الحرارة الخبيث (بعض الحالات) | الاسترخاء المتأخر المحرض بالتخدير | جسمية سائدة | 19q13.1 | مستقبلات بيافودين |
| مرض العضلات المتموجة (Rippling) | انتبار العضلات / صلابة | جسمية سائدة | 1q41 | كافيولين |
| متلازمة Andersen | شلل نوبي لانظميات قلبية سحنة مميزة | جسمية سائدة | غير معروف | غير معروف |
| داء Brody | استرخاء متأخر-لاتشنجات عضلية توترية على EMG | جسمية متنحية | 16P12 | كالسيوم ATP-ase |

## اعتلال أقنية الكالسيوم

تنتج معظم حالات الشلل الدوري المترافقة بانخفاض البوتاسيوم عن طفرات في أقنية الكلس العضلية. تبدأ النوب مع البلوغ وتتحرض بالجهد والنوم والشدة والأطعمة الغنية بالكاربوهيدرات والصوديوم وتستمر النوب من 3-24 ساعة. وقد تحدث أعراض باكرة مبهمة مثل الصلابة والثقل في الطرفين ويمكن إجهاض هجمة كاملة بالقيام بعمل خفيف. وإن العضلات العينية والبصلية والتنفسية نادراً ما تصاب. ويكون فحص المريض في المراحل الباكرة وفي المراحل المتأخرة يقل تواتر الهجمات ويحدث لدى العديد من المرضى ضعف دان والإجراءات الوقائية تتضمن حمية قليلة الكاربوهيدرات والصوديوم والأدوية مثل اسيتازولاميدأوديكلورفيناميد. وتعالج الهجمات الحادة بالصوديوم الفموي. والمرضى الذين لديهم طفرات في أقنية الصوديوم غالباً ما تسوء حالتهم بمثبطات carbonic anhydrase.

وإن النوب الشللية بالانسمام الدرقي تشبه الشلل الدوري بانخفاض البوتاسيوم وهي شائعة عند البالغين الآسيويين الذكور. وتنقص حاصرات β الأدرينرجية تواتر وشدة الهجمات وأما المعالجة الأساسية فتوجه للانسمام الدرقي. ولم تعرف بعد عيوب الأقنية.

يتميز ارتفاع الحرارة الخبيث بصلابة عضلية شديدة وحمى وتسرع قلب تحرض بالمرخيات العضلية النازعة للاستقطاب واستنشاق المواد المخدرة مثل الهالوتان. وتحدث الأعراض عادة أثناء الجراحة ولكن يمكن أن تلاحظ لأول مرة في الفترة ما بعد الجراحة. ويمكن أن يكون المريض قد خضع لجراحة سابقة بدون ظهور أعراض. خلال الهجمات يكون مستوى CK مرتفعاً بوضوح وتحدث لدى المريض بيلة خضاب العضلات. وينجم الاضطراب من التحرر الزائد للكالسيوم بواسطة أقنية الكالسيوم الشبكية الهيولية- مستقبلات الريانودين- لدى بعض المرضى طفرات في مورثة مستقبلات الريانودين على الصبغي 19q3 وهي نفس المورثة الطافرة في أمراض اللب المركزي. تعالج الأعراض بالدانترولين. ويجب تجنب المواد المخدرة التي تثير الهجمات لدى المرضى عاليي الخطورة. وحدوث المرض في فرد من العائلة يجب أن يلفت النظر لإمكانية حدوثة عند باقي أفراد العائلة.

## أشكال أخرى من الصلابة العضلية

إن متلازمة مضادات الذهان الخبيثة والصلابة العضلية واضطراب الحالة العقلية وفرط الحرارة الناجمة عن حصار دوباميني مركزي من مضادات الذهان. وقد تؤدي الصلابة العضلية إلى بيلة خضاب العضلات.

إن متلازمة الرجل المتصلب stiff-person هي حالة مناعية ذاتية مكتسبة تتظاهر بصلابة عضلية شديدة في العضلات الدانية وخاصة العضلات ما حول العمود الفقري. ويؤدي التشنج العضلي إلى فرط بزخ وبطء وإجهاد في جميع الحركات. ويوجد زيادة في فعالية الوحدات الحركية ناجمة عن وجود أجسام ضدية ذاتية لنازعة كربوكسيل الحمض الغلوتاميني والذي يعتبر الأنزيم الأساسي في تركيب حمض γ أمينوبوتيرات (GABA) وهذا يؤدي إلى عدم وجود تثبيط في CNS. وبعض المرضى لديهم أيضاً أضداد لخلايا جزر البنكرياس حيث يتطور لديهم الداء السكري والعلاج يتضمن الديازيبام. وقد تتحسن الحالة بالأدوية المثبطة للمناعة.

## الاعتلالات العضلية الالتهابية

وهي اعتلالات عضلية مكتسبة غير موروثة (الجدول 130-6) تتميز بضعف عضلي وعلامات التهابية بالخزعة العضلية. ومعظم المرضى لديهم مستويات عالية من CK ويدل EMG لديهم على اعتلال عضلي ولديهم ضعف منتشر في حزام الطرف وأحياناً يكون لدى المرضى إصابات بؤرية في مناطق عديدة أو إصابات تشمل عضلات خاصة.

### الاعتلال العضلي الالتهابي مجهول السبب

وله ثلاثة أشكال DM و PM و IBM التهاب عضلات الجسم المشتمل.

الجدول 130-6, الاعتلالات العضلية الالتهابية الكبرى

- مجهول السبب
- التهاب العضلات المتعدد
- التهاب العضلات والجلد
- التهاب عضلات الجسم المشتمل
- تشارك المتلازمات مع امراض اخرى في النسج الضامة (مثل الذئبة الحمامية الجهازية)
- الغرناوية
- اعتلال العضلات الالتهابي مع فرط الحمضات
  - التهاب العضلات المتعدد بالحمضات
  - التهاب اللفافة المنتشر مع فرط الحمضات.
- التهاب العضلات المكون للعظم.
- الأخماج
- جرثومية (مثل العنقوديات العقديات - التخرة الغازية المطثيات الحاطمة)
- فيروسية التهاب العضلات الحاد بعد الإصابة بالانفلونزا أو أخماج فيروسية أخرى - اعتلالات العضلات المتعلقة بالفيروسات القهقرية (HIV ،HTLV-L)
- طفيلية: الإصابة بداء المقوسات - داء المثقبيات - داء الكيسات المذنبة داء الشعرينات الحلزونية
- فطرية

(الجدول 130-7) يتميز PM و DM ببدء ضعف عضلي متناظر تحت حاد خلال أسابيع أو أشهر. وقد يحدث ألم عضلي ولكن نادراً ما يكون الألم العضلي والمضض هما الشكوى الرئيسية والمرضى الذين يشكون من ألم عضلي بدون وجود ضعف ملحوظ يكون لديهم على الأغلب ألم عضلي متعدد رثوي أو ألم الليف العضلي أكثر من PM. وتصاب عضلات المري في أكثر من 30٪ من حالات PM و DM مما يؤدي إلى عسرة بلع.

قد يترافق طفح DM بضعف عضلي أو يسبقه وقد يكون طفحاً ضوئياً (نقص تصبغ وردي في الأجفان غالباً ما يترافق مع وذمة الأجفان) أو علامة Gottron (آفات ندبية حطاطية محمرة على البراجم) و الحمامى البقعية واندفاعات تحسس ضيائي على الوجه والعنق ومقدم الصدر والكتفين وأعلى الظهر والمرفقين والركبتين أو احمرار حول الأظفار ناجم عن العرى الوعائية الشعرية المتوسعة نتيجة خثرة أو نزف.

ويتظاهر IBM ببداية مخاتلة وتطور بطيء لضعف عضلي دان وقاص بشكل وصفي بعد عمر 50 سنة وهو الاعتلال العضلي الالتهابي الأشيع عند المسنين وهؤلاء لديهم نموذج معين من إصابة العضلات مع ضعف باكر وضمور في مربعة الرؤوس (باسطة الركبة) وعضلات راحة اليد (قابضة للمعصم والأصابع) والظنبوبية الأمامية (عطف ظهري للكاحل).

وينتج عن الإصابة القلبية قصور قلب احتقاني واضطرابات النقل وقد تتطور أمراض الرئة الخلالية في عدد قليل من مرضى BM و DM (ولكن ليس IBM). وقد يختلط DM (وليس PM) بالتهاب أوعية القناة الهضمية والكليتين والرئتين والعينين وخاصة عند الأطفال وهناك زيادة في نسبة حدوث الخباثة عند الكبار المصابين بـ DM.

إن EMG لدى مرضى DM و PM و IBM يظهر وحدات حركية قصيرة معتلة عضلياً وزيادة الاستنفار وكمون الرجفان وترتفع غالباً المستويات المصلية لـ CK وتكون سرعة التثفل طبيعية عند معظم المرضى وارتفاعها يشير إلى مرض آخر أو مرافق. ويجب إجراء

الجدول 130-7, الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب: المظاهر السريرية والمخبرية

| الاعتلال العضلي | الجنس | العمر النموذجي لبدء الإصابة | نموذج الضعف | CK | الخزعة العضلية | الاستجابة للمعالجة المثبطة للمناعة |
|---|---|---|---|---|---|---|
| التهاب العضلات والجلد DM | إناث> ذكور | الطفولة وعند البلوغ | دان>قاص | يرتفع إلى 5 ضعف الطبيعي | ضمور حول الحزم MAC, IG ترسبات المتممة على الأوعية | نعم |
| التهاب العضلات المتعدد PM | إناث> ذكور | البلوغ | دان>قاص | يرتفع إلى 5 ضعف الطبيعي. | التهاب الغلاف العضلي. | نعم |
| التهاب عضلات الجسم المشتمل IBM | ذكور> إناث | الكبار>50سنة | الداني والقاصي يميل لإصابة الأصابع وقابضات المعصم وباسطات الركبة | يزداد إلى 10 أضعاف الطبيعي | التهاب الغمد العضلي ترسب مواد نشوانية حواف فجوية بالمجهر الالكتروني تشاهد السياط الأنبوبية 15-18 نانومتر | لا |

MAC: المعقد المهاجم للغشاء  Ig: الغلوبولينات المناعية.

الخزعة العضلية عند كل المرضى. الذين يشك لديهم بـالاعتلال العضلي الالتهابي لتأكيد التشخيص (الجدول 130-7).

وتشير المظاهر النسيجية والدراسـات المناعية أن DM يتواسطه خلطياً اعتلال أوعية دقيقة حيث أن الاعتلالات الوعائية الدقيقة تؤدي إلى أذية إقفارية في الأليـاف العضلية بينمـا يميـل PM لأن يكـون اضطراباً متواسطاً بالخلايا. وإن سبب IBM غير معروف. وإن كلاً من الستيروئيدات القشرية والمعالجات المناعية الأخرى قـد تحسـن مـن القوة والوظيفة في DM وPM . خلافاً لـ IBM الذي يكون معنداً على العلاج المثبط للمناعة.

## التهاب العضلات الخمجي

يمكن أن يحدث التهاب العضـلات الفيروسـي الحـاد في حـال إصابـة الطـرق التنفسية العلوية بفيروس الانفلونـزا. بالإضافـة إلـى الألـم العضلي النموذجي يتطـور لـدى المرضى ضعف عضلي دان وارتفـاع مستوى CK ويدل EMG على اعتلال عضلي. والمـرض محـدد لذاته ولكن عندما يكون شـديداً فإنه يترافق مـع بيلة خضاب العضـلات وأحيانـاً مـع قصـور كلـوي وقـد تحـدث متلازمـة مشـابهة كـاختلاط للإصابة بفيروسات أخرى.

يمكن أن يحدث الاعتـلال العضلي الالتـهابي كنتيجـة للإصابـة بفيروس الإيدز إما باكراً أو في المراحل المتـأخرة مـن متلازمـة نقـص المناعة. وتكون التظاهرات السريرية مشابهة لتلك عند المصابين بـ PM وقد يتحسن المرض بالستيروئيدات القشرية ويجب تمييز المرض عن اعتلال العضلات السمي النـاجم عـن الزيدوفودين والـذي يستجيب لتخفيض الجرعة.

## الاعتلالات العضلية الناجمة عن الاضطرابات الغدية والجهازية

يمكن أن تنتج زيادة الستيروئيدات القشرية عن مصدر داخلي مثل داء كوشنغ أو عن إعطاء الستيروئيدات القشرية الخارجية. وإن الاعتلال العضلي (الضمور) الناجم عن الستيروئيدات القشرية علاجية المنشأ هو أشيع أشكال الاعتلالات الناجمة عن الغدد والضعف العضلي ليس الظاهرة الرئيسية في مـرض كوشـنغ. وفي حـوادث الاعتـلال العضلـي بسـبب السـتيروئيدات القشـرية تكـون جميـع العوامـل المسـاهمة في الضعـف العضلـي موجـودة أيضـاً ويتـألف العـلاج مـن إنقـاص جرعـة الستيروئيد إلـى الحـدود الدنيـا الممكنـة. وكـل مـن التمـارين والتغذيـة المناسبة تمنع وربما تحسن الضعف العضلي.

مرضى فرط نشاط الدرق لديهم عادة بعض الدرجات من الضعف العضلي الداني ولكنه نادراً ما يكون التظاهرة الأساسية لفرط نشاط الدرق ويترافق اعتلال العضـلات في قصور الدرق مـع ضعف عضلـي دان وألم عضلي وضخامة عضلية وبطء واسترخاء المنعكسات وارتفـاع ملحوظ (حوالي 100 ضعف) في مستويات CK المصلية.

إن الضعف العضلي الداني غير المؤلم المترقي لدى مرضى السكري نادراً ما يكون نتيجة للاعتلال العضلي السكري ويجب الشك بالتهاب العضلات الالتهابي المزمن المزيل للنخاعين. ويمكـن أن يحـدث ضعـف عضلي دان في السـاق مؤلـم وغـير متنـاظر نـاجم عـن اعتـلال جـذور الضفائر العصبية الإقفاري. وفي حالات نادرة قد يحدث احتشاء عضلي حـاد في مربعـة الـرؤوس أو العضـلات المأبضيـة يشـكو المرضـى مـن ألم شـديد وممضـض وتـورم. يظـهر MRI الفخـذ تغـيرات تتوافـق مـع الاحتشاء العضلي وتشفى المتلازمة تلقائياً خلال أسابيع.

## اعتلالات العضلات الانسمامية

يترافق استخدام العديد من الأدوية مع أذية عضلية والشـائعة منـها مذكورة في (الجـدول 130-8) ومعظمـها يسـبب ضعـف عضلـي دان وارتفاع مستوى CK و EMG يدل على اعتلال عضلي وموجودات غير طبيعية بالخزعة. وتتحسن الأعـراض غالباً بإيقـاف الـدواء. قد تسبب بعض الأدوية تخرب عضلي مترق سريع وحاد وبيلة خضاب العضـلات وخصوصـاً خافضــات الكولسـترول: كلوفيـبرات – جيمفيـبروزيل - لوفاستاتين - سيمفاستاتين – برافاستاتين - نياسين. كما أن الاعتـلال العضلي النخري الحاد المترافق مع بيلة خضاب العضلات يحدث في الكحولية المزمنة بعـد شـرب كميـة كبـيرة. وإن نقـص بوتاسـيوم الـدم الناجم عن التعرق والإقياء والإسهال والضياع الكلوي يمكن أن يكون سبباً.

وفي الاعتـلالات العضلية للأمـراض الخطـيرة يمكـن أن يحـدث اعتلال عضلي شللي رباعي حاد عند مرضى العناية المشددة و غالباً ما يكتشف عندما يصبح المريض غير قابل للفطام عن المنفسة. وسبب الضعف المنتشر هو الاستخدام اليومي المطول لكل من (غالباً كلاهما) السـتيروئيدات السـكرية الوريديـة بجرعـات عاليـة (غالبـاً ميتيـل بريدنوزولـون) أو العوامـل الحـاصرة العصبيـة العضليـة غـير النازعـة للاستقطاب (مثل فيكورونيوم) والمرضى غالباً لديهم إنتانات وقصور في عدة أعضاء. ويمكن إثبات التشخيص بخزعة العضلات والتي تظهر فقداً في ثخانة خيوط الميوزين بالمجهر الضوئي. والمعالجة داعمة بعد إيقاف العامل المسبب وتتحسن القوة خلال فترة أسابيع لأشهر ويمكن فطام المريض عن جهاز الإنعاش.

## بيلة خضاب العضلات

قد يسبب التخرب العضلي تصبغاً بني اللون للبول بسبب الخضـاب العضلي الذي هو جزيء بروتيني يزن حوالي 17000 دالتون ويتألف من جزيء الهيم والذي يتواجد في العضلات بتركيز 1 غ. وإن التلون المرئي

الجدول 130-8. الاعتلالات العضلية الانسمامية

| |
|---|
| التهابية: سيميتيدين – د- بنسلامين |
| غير التهابية ضموية أو نخرية: العوامل الخافضة للكولسترول، كلوروكين، كولشيسين |
| نخر عضلي حاد وبيلة خضاب العضلات: العوامل الخافضة للكولسترول - الكحول- الكوكائين |
| فرط الحرارة الخبيث: هالوثان – إيثلين، سوكسينيل كولين |
| متقدرية: زيدوفودين |
| فقد الميوزين: العوامل الحاصرة العصبية العضلية غير النازعة للاستقطاب، الستيروئيدات السكرية |

للبول بالخضاب العضلي يشير إلى تخرب عضلي حاد وشديد ويحذر من حدوث أذية كلوية والصباغ يجب أن يميز عن الصباغ الناجم عن الخضاب الدموي. وإذا لم يوجد بيلة دموية فإن إيجابية اختبار البول للكشف عن الدم تشير بقوة إلى بيلة الخضاب العضلي.

ويسبق الألم العضلي والضعف والتورم بيلة الخضاب العضلي بعدة ساعات، بالإضافة إلى الخضاب العضلي فإن الفوسفات والبوتاسيوم والكرياتنين وأنزيمات العضلات يتم طرحها في الدوران ويكون مستوى CK المصلي أعلى من الطبيعي بـ 1000 مرة ويرشح الصباغ الهيمي من خلال الكبة الكلوية ويتجمع في الأنابيب الكلوية مسبباً بيلة بروتينية أوبيلة دموية أو نخر أنبوبي ويحدث القصور الكلوي بشكل أكبر إذا ترافقت الحالة مع انخفاض الضغط الدموي أو الحماض أو نقص الحجم.

ومع زيادة القصور الكلوي يظهر فرط فوسفات الدم ونقص الكلس والتكزز وفرط البوتاسيوم المهدد للحياة وقد يحدث الموت نتيجة القصور الكلوي أو التنفسي تنجم بيلة الغلوبين العضلي عن إقفار شديد في العضلة لأي سبب مثل الأذيات المحطمة أو الضغط المستمر أو التقلص المستمر أو الصلابة (كما في الحالة الصرعية وارتفاع الحرارة الخبيث والمتلازمة الخبيثة لمضاد الذهان). وتتضمن الأسباب الخمجية الأخماج الفيروسية والجرثومية. تعالج النوبات الحادة بالجراحة والحفاظ على جريان بولي طبيعي بإعطاء السوائل والمدرات وقلونة البول بواسطة بيكربونات الصوديوم. ومن الإجراءات الأخرى معالجة القصور الكلوي وإزالة العامل المسبب إن أمكن.

الفصل 131

# أمــــراض الوصـــــل العصبــــي العضلـــي

إن أمراض الوصل العصبي العضلي تؤثر على نقل النبضات الكهربائية من العصب المحيطي إلى العضلة وقد تكون مكتسبة أو وراثية وتترافق مع الضعف والتعب بالجهد (الجدول 131-1) وفي كل من هذه الاضطرابات تضطرب سلامة النقل عبر الوصل العصبي العضلي باضطراب نوعي واحد أو أكثر: تركيب الأسيتل كولين (Ach) أو تخريبه ضمن الحويصلات المشبكية أو تحرره من النهاية العصبية كاستجابة للسيالة العصبية أو كفاية المتحرر منه لتحريض زوال استقطاب ما بعد المشبك.

## الوهن العضلي الوخيم: MG

وهو اضطراب مناعي ذاتي مكتسب حيث تؤدي الأضداد الذاتية المرضية إلى عوز مستقبلات Ach في اللوحة المحركة الانتهائية. تتواجد أضداد مستقبلات Ach الدورانية في 80-90٪ من الحالات وتترسب IgG والمتممة في الغشاء ما بعد المشبك. وينجم عوز مستقبلات Ach عن انحلال الطيات الوصلية وتخرب مستقبلات Ach بالأضداد الذاتية المتصالبة مع الأضداد التي تحصر ارتباط Ach مع مستقبلاته. نسبة الحدوث السنوية 2-5/ مليون شخص وتبلغ نسبة الانتشار 13-64/مليون. ونسبة الإناث / الذكور: 4/6 ويحدث المرض في أي عمر ولكن نسبة الحدوث عند الإناث تكون أعلى ما يمكن في العقد الثالث وعند الذكور في العقد السادس إلى السابع.

### المظاهر السريرية

قد يصيب MG العضلات العينية الخارجية بشكل انتقائي (MG العيني) أو يصيب الجهاز العضلي الإرادي بشكل عام (MG المعمم). وقد تتموج الأعراض من ساعة لساعة أو من يوم ليوم أو على فترات أطول. وتتحرض الأعراض أو تسوء بالجهد أو التعرض للحرارة العالية أو بالانتانات الفيروسية أو الانتانات الأخرى أو الطمث أو الإثارة. عادة ما تكون إصابة العضلات العينية ثنائية الجانب وغير متناظرة وتترافق بشكل نموذجي مع الانسدال الجفني والشفع. وينجم عن ضعف العضلات الأخرى المعصبة بالأعصاب القحفية فقدان تعابير الوجه والابتسامة التي تشبه الغضب وهبوط الفك وقلس السوائل للأنف والاختناق بالأطعمة أو المفرزات والكلام المتلعثم الأنفي. ويسبب التعب غير الطبيعي في عضلات الطرف صعوبة في تسريح الشعر أو رفع الأجسام بشكل متكرر أو صعود الدرج أو المشي أو الجري وبالفحص يلاحظ التعب في العيون (علامة الستارة (Curtain sign) والانسدال الجفني مع الحملقة العلوية أو الرأرأة غير المتناظرة في حال الحملقة الأنسية أو الوحشية وتصاب العضلات الدانية للأطراف بشكل أكبر من القاصية وفي الحالات المتقدمة يكون الضعف العضلي معمماً. تكون الأعراض البدئية عينية في 40٪ ومعممة في 40٪ وتصيب الأطراف فقط في 10٪ وتصيب العضلات البصلية أو البصلية والعينية في 10٪. وتصاب العضلات العينية تقريباً في كل المرضى بعد مرور سنة على المرض. وتبقى الأعراض عينية فقط في 15٪ ويصبح المرض معمماً عادة خلال سنة من بدئه. وحوالي ثلثي المرضى لديهم فرط تنسج تيموسي و 10-15٪ لديهم ورم تيموسي. وفي حوالي 10٪ يترافق MG مع مرض مناعي ذاتي آخر. ويمكن كشف أضداد مستقبلات Ach الجائلة في الدوران عند معظم أولاد أم مصابة بالوهن ولكن فقط 12٪ من هؤلاء الأطفال يتطور لديهم MG عادة خلال الساعات الأولى من الحياة. وينجم هذا المرض عن انتقال أضداد مستقبلات Ach.

### التشخيص

#### فحوص مضادات الكولين استيراز

إن مادة ايدروفونيوم المعطاة وريدياً تعمل خلال عدة ثوان وتستمر لعدة دقائق. نحقن 2 مغ من الدواء وريدياً خلال 15 ثا وإذا لم تحدث أي استجابة خلال 30 - 45 ثانية يضاف 8 ملغ أخرى. وإن تقييم الاستجابة يتطلب التقييم الموضوعي لعلامة واحدة أو أكثر لا تتأثر بسهولة بالتحريض مثل درجة الانسدال وسعة الحركات العينية ومن التأثيرات الجانبية الكولنرجية المحتملة التقلصات الحزمية والتوهج والدماع والمغص البطني والغثيان والإقياء والإسهال ويجب إعطاء الدواء بحذر لمرضى الاضطرابات القلبية لأنه قد يسبب بطء قلب جيبي أو حصار أذيني بطيني وبشكل نادر توقف القلب.

#### تخطيط العضلات الكهربي

إن التحريض ما فوق الأعظمي للعصب المحرك بـ 2-3 هرتز يؤدي إلى تناقص 10٪ أو أكثر في شدة الكمون الفعال العضلي المركب المحرض من الاستجابة الأولى إلى الخامسة. ويكو ن الفحص إيجابي عند معظم مرضى MG المعمم بحيث يتم فحص عضلتين دانيتين أو أكثر وعضلتين قاصيتين أو أكثر.

الجدول 131-1. اضطراب الوصل العصبي العضلي

| |
|---|
| مناعي ذاتي |
| الوهن العضلي الوخيم |
| متلازمة الوهن العضلي الوخيم لامبرت-إيتون |
| خلقية |
| اضطراب ما قبل مشبكي في إعادة وتركيب Ach أو تخزينه أو تحريره |
| اضطراب مشبكي: عوز خلقي في AchE في الصفيحة الانتهائية |
| اضطراب ما بعد مشبكي: متلازمة الأقنية البطيئة |
| اضطراب ما بعد مشبكي: نقص الاستجابة للاستيل كولين |
| متلازمة الأقنية السريعة |
| عوز مستقبلات Ach بدون اضطراب حركي |
| وهن زنار الطرف العائلي |
| سمي |
| التسمم الوشيقي |
| المحرض دوائياً |
| التسمم بالفوسفات العضوية |

AchE: استيل كولين استيراز

## الفحوص الدموية

إن اختبار أضداد مستقبلات Ach يقيس ارتباط الأضداد إلى مستقبلات Ach الموسومة بـ α-bungaro toxin. وإن فحص ارتباط الأضداد يكون إيجابياً عند جميع البالغين المصابين بـ MG الشديد أو متوسط الشدة وفي حوالي 80٪ من حالات MG المعمم وفي 50٪ من الشكل العيني. وبعض المرضى بدون مستقبلات Ach لديهم أضداد شاذة لـ Musk (التيروزين كيناز العضلي النوعي) التي لها دور في تحريض مستقبلات Ach في الصفيحة الانتهائية وقد تتواجد أضداد العضلات المخططة لدى مرضى MG ولكن دورها غير معروف وتترافق مع الورم التيموسي.

## العلاج

يستخدم في علاج MG كل من مضادات الكولين استيراز واستئصال التيموس والبريدنيزون بشكل متناوب يومي وآزتيوبرين وسيكلوسبورين وفصادة البلاسما و Ig وريدياً. وتفيد مضادات الكولين استيراز في جميع أشكال المرض. ويعمل بروميدبيريدوستغمين (حبوب 60 مغ) لمدة 3-4 ساعات وبروميدنيوستغمين 15 مع لمدة 2-3 سا وإن بروميد البريد وستغمين له تأثيرات موسكارينية أقل ولذلك يستعمل بشكل واسع. ويعطى نصف حبة إلى أربع حبات كل 4 ساعات خلال اليوم. ويتوفر هذا الدواء بحبوب 180 مغ (مديدة التأثير) تستخدم وقت النوم. ومتوفر كشراب للأطفال ومرضى التغذية الأنفية المعدية. وفي المرضى المتعبين أو بعد العمل الجراحي يمكن استعمال بروميدبيريدوستغمين حقناً عضلياً (الجرعة 30/1 من الجرعة الفموية). ومتيل سلفات النيوستغمين (15/1 الجرعة الفموية) وعند المرضى المصابين بزيادة صعوبة التنفس وتناول الطعام والتعامل مع المفرزات وغير المستجيبين للجرعات العالية نسبياً من مضادات الكولين استيراز فأفضل معالجة هي السحب الدوائي والتنبيب الرغامي والدعم التنفسي.

وعند مرضى MG المعمم وغير المستجيبين بشكل كاف لمضادات الكولين أستيراز يجب استخدام أشكال أخرى من العلاج. يزيد استئصال التيموس نسبة الشفاء ويحسن السير السريري لـ MG. وبالرغم من أن الدراسات السريرية لاستئصال التيموس لم تجر بعد يوجد اتفاق عام على أن الاستجابة الأفضل تحدث عند النساء الشابات اللاتي لديهن فرط تنسج غدة التيموس ومعدلات عالية من الأضداد والورم التيموسي هو استطباب لاستئصال التيموس لأن هذا الورم يغزو موضعياً. وإن العلاج بالبريدنيزون اليومي بشكل متناوب يؤدي إلى الشفاء أو تحسن المرض في أكثر من نصف المرضى. وإن الأزيتوبرين بجرعة 2-3 مغ/كغ/يوم تؤدي إلى الشفاء أيضاً أو التحسن في حوالي نصف المرضى المعالجين. والوقت اللازم للتحسن حوالي 12-15 شهراً. ولا بد من الوقاية من التأثيرات الجانبية (نقص عناصر الدم الشامل - نقص الكريات البيض أذية الخلية الكبدية) خلال المعالجة. وإن استخدام الأزتيوبرين كعلاج إضافي مع البريدنيزون المتناوب ينقص من جرعة الصيانة للبريدنيزون ويترافق مع تأثيرات جانبية أقل. ويقرر أحياناً إعطاء الميكوفينولات وسيكلوسبورين ومثبطات المناعة الأخرى. وتفيد فصادة البلاسما عند مرضى التدهور المفاجئ وتستطب في حالات MG المعمم الشديد والمعند على أشكال المعالجة الأخرى. وإن التبديل 3 أو 5 مرات بـ 2 لتر من البلاسما يؤدي إلى تحسن موضوعي وينقص مستوى أضداد مستقبلات Ach خلال عدة أيام. فصادة البلاسما مكلفة جداً وليست مناسبة دائماً للعلاج طويل الأمد. Ig وريدياً 2 غ/كغ مقسمة على 2-5 أيام قد تحسن حالات MG الشديد خلال 2-3 أسابيع من المعالجة. فترة الاستجابة الوسطية هي 9 أسابيع عند المرضى المعالجين أيضاً بالستيروئيدات القشرية و 5 أسابيع عند غير المعالجين.

# متلازمة الوهن العضلي الوخيم لابرت إيتون

وهي اضطراب مناعي ذاتي مكتسب بحيث تسبب الأضداد الذاتية المرضة عوز في أقنية الكالسيوم الحساسة للكمون في النهايات العصبية الحركية. وبين المرضى الأكبر من 40 سنة 7٪ من الذكور و 30٪ من الإناث لديهم كارسينوما مرافقة وعادة سرطانة صغيرة الخلايا في الرئة. وقد تبكر المتلازمة كشف الورم حوالي 3 سنوات.

والمتلازمة غير المترافقة مع خباثة لها علاقة باضطرابات المناعة الذاتية الأخرى أضداد $HLAB_8$ و Drw3 والأضداد الذاتية النوعية العضوية. ويعاني المرضى من ضعف وتعب في القسم الداني من الأطراف والجذع مع الحفاظ النسبي على العضلات العينية الخارجية والبصلية. وتصاب الأطراف السفلية بشكل أشد من العلوية. وفي التقلص الإرادي الأعظمي فإن القوة الناجمة عن العضلة الضعيفة تزيد لعدة ثوان ثم تتناقص ثانية. تكون المنعكسات الوترية ناقصة الفعالية عادة أو غائبة. وتحدث التظاهرات الذاتية (جفاف الفم - العنانة نقص التعرق - هبوط الضغط الانتصابي - واضطرابات المنعكس الحدقي) في 5٪ من الحالات. وفي EMG فإن شدة كمون العمل العضلي المركب المحرض بالتنبيه العصبي الوحيد من العضلة بوضع الراحة تكون صغيرة بشكل شاذ. وإن التنبيه المتكرر بـ 2 هرتز يحرض نقصان إضافي. لكن التحريض بتواترات أعلى من 10 هرتز أو

التمارين الإرادية لفترات قصيرة تسهل من الاستجابة للشدة الطبيعية. وتتضمن استراتيجية العلاج الستيروئيدات القشرية والأزيتوبرين و Ig وريدياً. ويفيد 3-4 ثنائي أمينو بيريدين لكنه غير متوفر بشكل واسع في الولايات المتحدة ويمكن أن يسبب نوبات صرعية وتأثيرات جانبية أخرى.

## متلازمات الوهن العضلي المرض دوائياً

إن الأمينوغليكوزيد والعوامل المضادة لاضطربات النظم (بروكائين أميد وكينيدين) وحاصرات β الأدرينرجية (بروبرا نولول وتيمولول) وفينو تيازينات وليتيوم وتريميتا فان وميتوكسي فلوران والمغنزيوم المعطى حقناً أو عبر القثطرة تنقص من حد الأمان للنقل العصبي العضلي. وعلى أي حال فإن الأعراض الوهنية لا تظهر عادة ما لم تعط جرعة عالية من الدواء أو حدث اضطراب في الطرح الكبدي أو الكلوي. والأدوية قد تسيء لمتلازمة الوهن العضلي الوخيم أو متلازمة لامبرت إيتون.

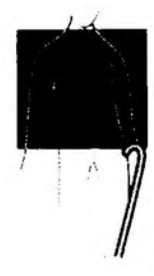
ويستخدم السوكسينل كولين وهو دواء حاصر لزوال الاستقطاب ليحرض الارتخاء العضلي خلال التخدير. وجرعة وحيدة من الدواء كافية لتسبب توقف التنفس العابر يزول تأثيرها بواسطة الكولين آستيراز الكاذب المصوري خلال 10-20 دقيقة وفي حوالي 2500/1 مريض يتلو إعطاء الدواء توقف التنفس المطول والذي يستمر لعدة ساعات ومعظم هؤلاء المرضى لديهم اضطرابات مورثية جسمية متنحية في الكولين استيراز المصوري الكاذب. وإن الكورار والمركبات المتعلقة به والمستخدمة خلال الجراحة وعند المرضى المتعبين بشدة لتحريض الارتخاء العضلي تؤدي إلى حصار في الوصل العصبي العضلي. وإن استخدمها عند مرضى الوهن الوخيم والأوهان العضلية الأخرى تترافق مع ضعف عضلي مديد وشديد.

## التسمم بالفوسفات العضوية

إن مبيدات الحشرات الفوسفاتية العضوية تثبط بشكل غير عكوس الكولين آستيراز. وتناولها يؤدي إلى اضطراب في الحس واختلاجات وسبات وتأثيرات موسكارينية شديدة ومعص عضلي وتقلصات حزمية وضعف عضلي من حصار زوال الاستقطاب.

XIX القسم

# المريض المسن



XIX

# الفصل 132

# المريض المسن

أصبحت معرفة المشاكل السريرية للتقدم بالعمر مهمة بشكل في الطب الباطني بشكل ثانوي لزيادة النسبة المئوية للمرضى المسنين في الممارسات السريرية. لعدة سنوات في الولايات المتحدة عرف الأفراد المسنون بأنهم الأشخاص الذين أعمارهم مساوية لـ 65 سنة أو أكثر. و لقد اقترح بعض الأخصائيين في طب المسنين (geriatricians) إن تحديد العمر هذا مر بما يحتاج لإعادة النظر مع اعتبار التغيرات المرتبطة بالمجموعات السكانية. لقد ازدادت النسبة المئوية للأشخاص الأكبر من 65 سنة من 4٪ تقريبا عام 1900 إلى 12.4% عام 2000. والعدد الكلي للمسنين ازداد من 3.1 مليون في عام 1900إلى 35مليون في عام 2000. الحسابات التقريبية تشير بأنه على الأقل 20٪ من السكان ستكون أعمارهم فوق 65 سنة في العام 2030وستكون الزيادة الملحوظة الأكبر لدى هؤلاء الذين تتجاوز أعمارهم 85سنة (الشكل 132-1).

إن معدل النمو يعتمد بشكل مبدأي على عدة عوامل. متضمنة نقص في وفيات الرضع وزيادة العمر المتوقع (life expectancy) بشكل عام وانخفاض تدريجي في معدل الولادة .ولكن على الرغم من التقدم الطبي لتحسين البقاء حتى سن متأخر. فإن التطور السريع لنسبة السكان المتقدمين بالعمر خلق حاجة ماسة لفهم أكثر لعملية التقدم بالعمر وتدبير كل من الأمراض الحادة والمزمنة لدى المسنين . لدى المسنين انتشار واسع للأمراض المزمنة. وبشكل متناقض يتم استثناءهم بشكل كبير من دراسات البحث السريرية (clinical research trials). لكن الإدراك المتزايد للتغيرات السكانية وتشكيل اختصاص طب المسنين أدت إلى تنامي في بحوث التقدم بالعمر في السنوات الأخيرة.

تقريبا 345من الاعتمادات المالية لرعاية الصحة العامة تنفق على المرضى المتقدمين بالعمر .وان التأمين الخاص وما ينفق من أجل الرعاية الصحية لدى المسنين هو أمر ضخم واقعي (substantial).

بينما يجب على الطبيب الداخلي أن يمتلك المعلومات حول عملية التقدم بالعمر ومتلازمات الشيخوخة من أجل رعاية مناسبة للمسنين. فان التآلف مع نظامنا في رعاية هؤلاء المرضى ومع المواضيع الحديثة في الموارد المالية للرعاية الصحية يعتبر أساسيا في التطبيق السريري. هذا الفصل يوجز النتائج السريرية للتقدم بالعمر الطبيعي والأمراض لدى المسنين. ومبادئ تقييم الشيخوخة ومتلازمات الشيخوخة الشائعة وبعض المظاهر العملية لخدمة الرعاية الصحية التي تقدم للمرضى المسنين في الولايات المتحدة.

## التقدم بالعمر الطبيعي

### نظريات التقدم بالعمر

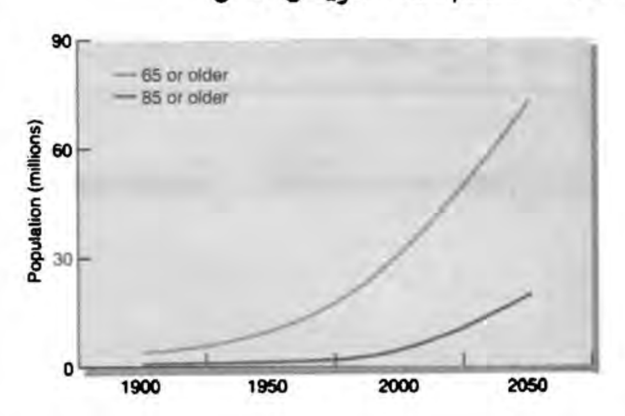
يتشارك التقدم بالعمر مع تبدلات في الكيمياء الحيوية ونقص في السعة الفيزيولوجية وزيادة في احتمالية المرض وفي الوفيات. إن آليات هذه التغيرات غير مؤكدة. ولكن يعتبر عموما متعددة العوامل (Multifactorial). هنالك تصنيفان ممثلان لنظرية التقدم بالعمر : إجهاد المؤكسد (Oxidative Stress) و التقدم بالعمر المنظم وراثيا (Genetically Regulated Aging).

نظرية تأثير المؤكسدات (oxidative stress ) تشير إلى أن الاستقلاب الطبيعي يولد جذور أوكسجينية حرة (Oxygen-free radicals) والتي تقود مع الوقت إلى تأذي تراكمي لـ (DNA) والبروتينات واللبدات .لقد دعمت هذه النظرية مبدئيا بملاحظة أن المستويات المنخفضة من الجذور الأوكسجينية الحرة أو فرط فعالية الأنزيمات الوافية من المؤكسدات يقود إلى فترة حياة أطول في بعض الأنواع Species. كما أن تحديد الحريرات Caloric Restrictionاظهر أنه يطيل فترة الحياة lifespanلدى القوارض ذلك محتمل بشكل ثانوي لنقص الاستقلاب وتأثير المؤكسدات. التقدم بالعمر ربما يحدث كنتيجة لطفرات تراكمية في الـDNA وأخطاء في النسخ أو الترجمة. ربما يحدث هذا كنتيجة لأذية المؤكسدات أو تلقائيا. ولكن غير كاف ليفسر جميع التغيرات الفيزيولوجية المرتبطة بالعمر.

نظرية التقدم بالعمر المنظم وراثيا تشير إلى تحكم مبرمج في عملية التقدم بالعمر. إحدى الملاحظات المثيرة كانت تآكل القطع النهائية .telomere attrition القطع النهائية telomeres هي متواليات الـDNA الزائدة في نهايات الصبغيات والتي تعتبر أساسية في الانقسام الخيطي. لوحظ أن صفوف خلوية محددة مع الوقت تمتلك فعالية اقل لأنزيم TELOMERASE الذي ينظم عملية تضاعف القطع النهائية telomere replication الأمر الذي يؤدي إلى قصر مترقي في القطع النهائية إلى الحد الذي يصبح فيه الانقسام غير ممكن.هذا ربما يفسر بشكل جزئي ظاهرة Hayflick Phenomenon وهي ملاحظة أن عدد التضاعفات لخلية مزروعة يتحدد وينقص كلما زاد عمر المانح لها. وعلاقة هذه الملاحظات بالتقدم بالعمر لدى البشر ما زالت غير واضحة.

### النتائج السريرية للتقدم بالعمر

إن النتائج الفيزيولوجية والوظيفية لعمليات التقدم بالعمر الجزئية تفهم بشكل أفضل وذات صلة بشكل أكبر بالرعاية السريرية للمرضى




**الشكل 132–1**: زيادة في التعداد السكاني للمتقدمين بالعمر من 190 إلى 2050 بالاعتماد على المعطيات المأخوذة من الإحصاء الحكومي لـ U.S.

المسنين .أنه من الصعب التمييز غالبا بين التقدم الطبيعي بالعمر normal aging وبين أمراض متشاركة مع عملية التقدم بالعمر. على الرغم من وجود اختلاف بين الأشخاص المسنين تبعا لتأثيرات الشيخوخة وحتى اختلاف ضمن الشخص الواحد من جهاز عضوي إلى جهاز عضوي آخر يجب على الأطباء السريرين أن يكونوا حذرين من مشاركات معينة للتقدم بالعمر مع تغيرات في الوظائف الفيزيولوجية (جدول 132-1).

## تقييم الشيخوخة

### الطب الباطني لدى الكهول

يتشارك التقدم بالعمر مع زيادة بالأمراض تحدث عدة حوادث مرضية بشكل شائع لدى المتقدمين بالعمر مثل ارتفاع الضغط – مرض التصلب العضدي قصور القلب الاحتقاني –الخباثات –الأخماج وتخلل العظام. يعتبر المريض المسنون مع تغيير مرضي وحيد الاستثناء وليس القاعدة، الامراضيات المتشاركة المتعددة يتطلب مقاربة منظمة وهادفة.إن الأدوية المتعددة والحالة الوظيفية الضعيفة والانتشار الواسع يضعف المقدرة العقلية لدى المسنين كل ذلك يزيد من تعقيد المرض. لذلك يعتبر التقييم الدقيق للمريض المسن مع التأكيد على القصة السريرة والفحص السريري الدقيق أكثر الأمور أهمية.

تحدث أعراض وعلامات المرض لدى المسنين بشكل لا نموذجي غالبا خاصة في الضعيفين منهم. مثلا أي انتان ربما يأتي على شكل هذيان delirium وبدون أي دلائل سريرية خاصة لتحدد الجهاز العضوي أو المنطقة المتأثرة من الجسم. ربما تأتي ذات الرئة بدون الأعراض النموذجية من السعال والزلة والحرارة المرتفعة.وإذا كان المريض أيضا متجفف من انخفاض في الوارد الفموي يتشارك ذلك مع الانخفاض في الوظائف العقلية وإن الموجودات الكلاسيكية بالفحص السريري الرئوي ربما تغيب أيضا. الاحتشاء القلبي أو الصحة الرئوية ربما تظهر كضعف، تعب، وانخفاض وضيفي وربما تحدث بدون الأعراض التقليدية للألم الصدري والزلة. التضيق الأبهري ربما يظهر كتخليط متقطع بسبب الوارد الدموي المخي الضعيف بدلا من المتوالية المعتادة من خناق الصدر والغشي وقصور القلب الاحتقاني.

**الجدول 132–1. التغيرات في الوظيفة الفيزيولوجية مع العمر**

| الجهاز العضوي | انخفاض الوظيفة المرتبط بالعمر |
|---|---|
| الحواس الخاصة | (قصور البصر) مد البصر الشيخي |
| | تكثف العدسة |
| | نقص السمع |
| | نقص في الذوق والشم |
| الجهاز القلبي الوعائي | ضعف الوظيفة التقلصية الذاتية |
| | نقص التاقلية |
| | نقص الإملاء البطيني |
| | زيادة ضغط الدم الانقباضي |
| | ضعف في وظيفة مستقبلات الضغط |
| الجهاز التنفسي | نقص المرونة الرئوية |
| | نقص السعة التنفسية العظمى |
| | نقص في التخلص من المخاط |
| | نقص po2 الشرياني |
| الجهاز الهضمي | نقص في حركة المري والكولون |
| البولي | نقص في نعد الرشح الكبي |
| المناعي | نقص المناعة الخلوية |
| | نقص في عدد الخلاياT |
| | زيادة في عدد الخلايا التائية المثبطة T-suppressor |
| | نقص في عدد الخلايا التائية المساعدة T-helper |
| | نقص في الخلايا الذاكرة |
| | انخفاض في معدلات الأضداد تجاه مستضدات معروفة |
| | زيادة المناعة الذاتية autoimmunity |
| الغدي | نقص الاستجابة الهرمونية للتحريض. |
| | ضعف تحمل الغلوكوز . |
| | نقص في الاندزوجينات والاستروجينات. |
| | ضعف استجابة النورانيفرين. |
| | الجهاز العصبي الذاتي ضعف استجابة للحرمان من السوائل. |
| | انخفاض منعكس مستقبلات الضغط. |
| | نقص الاستعداد للانخفاض الحرارة |
| العصبي | نقص حس الاهتزاز |
| | نقص الحس العميق proprioception |
| العضلي الهيكلي | نقص في الكتلة العضلية |

بشكل مشابه فإن الشكوى الرئيسية للمريض المسن عادة ما تولد تشخيص تفريقيا أوسع مما لو كانت من قبل مريض شاب بسبب زيادة الامراضية والشكاوى غير النموذجية لمشاكل شائعة. مثلا شكوى عدم تزايد المشية يمكن أن يتضمن امراضيات عدة من الانتان إلى السكتة الدماغية stroke إلى استشفاء الدماغي طبيعي الضغط NPH .إن احتمالية التأثيرات الجانبية للأدوية أو الإصابة بمرض أو اثنين التي تساهم بنفس العرض توسع كذلك بحالة التشخيص التفريقي.

### الحالة الوظيفية والعجز

النتيجة النهائية للتقدم بالعمر والمرض هي نقص بشكل عام في الحالة الوظيفية والعمر المتقدم يتشارك مع زيادة في خطر الاعتماد الوظيفي على الآخرين الانتماء للمؤسسات الصحية institutionalization الشكل

**الشكل 132–2.** النسبة المئوية للمسنين مع عجز في الولايات المتحدة 2001.

2 - 132لهذا السبب يتركز التقييم في طب الشيخوخة على أثر المرض والتقدم بالعمر على مقدرة المريض ليكون وظيفي في الحياة اليومية. يجب على الطبيب السريري أن يسأل المريض والعائلة فيما يتصل بمستوى المريض في اعتماده في فعاليات اليوم الاعتيادي (ADLs) activities of daily living والفعاليات اليومية التي يستعمل فيها الآلات المساعدة (IADLs) instrumental activities of daily living ليقيس المستوى الوظيفي بشكل عام. إن ADLs يتضمن الانتقال من السرير إلى الكرسي، الدخول إلى المرحاض،الاستحمام،ارتداء اللباس. النظافة الذاتية بينما IADLs تتضمن فعاليات أكثر تقدم كالطبخ ،التسوق،تدبير الموارد المالية المنزلية ،استعمال الهاتف والقيادة. تقريباً 28٪ من الأشخاص الذين أعمارهم بين 65 و74 سنة و78٪ من الذين أعمارهم 85 عام أو أكثر لديهم صعوبة في الـ IADLs وفي واحد أو أكثر من ADLs. حوالي 5٪ من الأشخاص الذين أعمارهم بين 65 و74 سنة و36٪ من الذين أعمارهم 85 سنة أو أكثر لديهم صعوبة في 3 حتى 5 ADLs تقريباً 1.4٪ من الأشخاص الذين أعمارهم 65 و 74 سنة و 20٪ من الذين أعمارهم 85 سنة أو أكثر يعيشون في بيوت التمريض بشكل ثانوي بهذه الصعوبات.

يجب أن يتضمن الفحص السريري للمرضى المسنين فحصا عصبيا كاملا مع اختبار قوة العضلات. لكن اختبار قوة العضلة القياسي لوحده يقيم مجموعات عضلية معزولة ولا يقيّم الوظيفة العضلة بشكل متكامل بشكل عام. مقياس مسح جيد لقوة العضلات متكاملة هو اختبار (قف وامشي getup and go) المؤقت والذي فيه ينهض المريض من الكرسي ويمشي 10أقدام ويستدير ويعود إلى السرير ويمشي ثانية. إن الأشخاص الذين يستغرقون مدة أطول من 10 ثانية لإكمال هذه المتوالية تبين أنهم على خط متزايد للسقوط. يجب ألا يركز الفاحص فقط على زمن الاختبار وإنما الملاحظة الدقيقة لهذه الفعالية يمكن أن تكون مفيدة جدا لتداخلات هادفة.

يعتبر العجز لدى المسنين متعدد العوامل ولم يفهم جيدا بعد،ولكن هنالك ملاحظة موحدة بأن المرضى المسنين حتى في غياب الحالات المرضية المتشاركة يعانون بعض الانخفاض المرتبط بالعمر في الكتلة العضلية، غالبا ما يشار له بالنقص العضلي sarcopenia. أبحاث وأسعة مستمرة لكشف الآليات و العوامل المؤهبة وأخيرا العلاجات التي تمنع أو تبطئ الترقي في الانخفاض الوظيفي والنقص العضلي. لقد اقترحت الآن دراسات عدة فائدة من تمرين الطرف السفلي المنتظم في منع العجز،كما أن العلاج الفيزيائي والمهني ذو فائدة في علاج العجز لدى المرضى الخارجيين، وأيضا خلال الاستشفاء الحاد لتحديد الاحتياجات الوظيفية ولتحريض الاستقلال الوظيفي في وقت يكون المرضى المسنون بشكل خاص معرضين للإصابة بنقص الوظيفية.

## الضعف الحسي

إن الانخفاض المرتبط بالعمر في الوظائف العصبية مثل نقص الحس العميق وحس الاهتزاز ربما يساهم في بطء ملحوظ في معالجة المحرضات المحيطية، بشكل خاص لدى هؤلاء الذين تزيد أعمارهم عن 80 سنة. أن فحص عصبي مفصلا يمكن أن يساعد لتحديد هذه الاضطرابات .وبشكل شائع يشكو المرضى والعائلات من مشاكل نقص السمع بالإضافة لنقص حجة الرؤية،لكن اختبارات المسح يجب أيضا إجرائها في تقييم المرضى المسنين لان هذه الاضطرابات ربما تكون بطيئة في تطورها والمرضى ربما لا يشكون في الحقيقة منها. ربما يلاحظ الطبيب السريري ببساطة بأن المريض وبشكل متكرر يسيء الفهم أو لا يستطيع سماع الأسئلة الصادرة بصوت عادي .اختبارات مكتبية بسيطة للسمع وأدوات مسح Hearing handicap inventory for the elderly-screening version مثل النسخة المعدلة لمسح المسنين بقائمة العوائق السمعية يمكن تطبيقها،كما أن مخطط Jaeger العين الملائم handheld jaeger eye chart يعتبر مفيد في تحديد الضعف البصري. الاشتباه بوجود هذه الاضطرابات يستوجب تفكير مباشر في إحالات بصرية/ قياسات بصرية optometry أو سمعية من أجل تقديرات أكثر للضعف والمعالجة المكنة بالأجهزة المصححة مثل النظارات أو المعينات السمعية،تستطيع هذه الأجهزة تحسين نوعية الحياة بشكل عام وتستطيع تحسين مكافحة العوامل الأخرى المخفضة لنوعية الحياة مثل الضعف العقلي واضطرا بات الوجدان.

## المعرفة

بسبب الانتشار الواسع لأمراض الاستعراف لدى الكهول فإن التقييم للمسنين غير كامل بدون بعض أشكال المسح لاضطراب المعرفة. إن لضعف المعرفة تدخلات مهمة في كل مظاهر الرعاية والوظيفة لدى المريض ويمكن التنبؤ بمدى الحاجة لمراكز الرعاية الصحية institutionalization. يجب أن يسأل كلا من المرضى والعائلات عن مشاكل الوظيفة المعرفية،بشكل خاص الذاكرة قصيرة الأمد. الأسئلة العملية حول تدخلات في السلامة خلال رعاية المريض التي تتضمن فيما إذا كان المريض يجد صعوبة بنسيانه أن يتناول الأدوية أو نسيانه للمواعيد أو أن يضل الطريق خلال القيادة. يجب أن يحدد بشكل واضح التطور الزمني لضعف الذاكرة للمساعدة في التشخيص .الاختبار الماسح الذي يطبق بشكل شائع هو الفحص المختصر للحالة العقلية لفولشتين the folstein mini-mental state examination والذي يختبر ميادين الذاكرة قصيرة الأمد والتركيز واللغة والمهارات البصرية. النتيجة العظمى في هذا الاختبار 30 ومن المقبول عموما ان درجة أقل من 24 تشير إلى وجود ضعف واضح في الاستعراف ولكن مستوى

التعليم يمكن أن يؤثر على أداء الاختبار حيث أن الأشخاص ذوي المستوى العالي من التعليم ربما يكون لديهم ضعف معرفي كبير رغم الدرجة العالية واشخاص بمستوى أقل من التعليم بمستوى معرفي طبيعي ولكن مع نتيجة أقل. أستق اختبار حساس مختصر من فحص فولشتين هو اختبار تذكر دقيقة واحدة 1-minute recall و المستقل نسبيا عن مستوى التعليم يعطى المريض ثلاث كلمات ليتذكرها (مثلا: تفاحة، طاولة وبنس penny) ويشغل ذهنه لمهمة أخرى أو سؤال لمدة دقيقة. فإذا لم يستطيع المريض تذكر الكلمات الثلاثة يجب عندها إجراء اختبار فولشتين الكامل.

## الاكتئاب

يعتبر الاكتئاب شائعا لدى المرضى المسنين ويتشارك مع أمراضية morbidity وعجز واضحين. يجب أن يمسح التقييم وجود الأعراض مثل الحزن ، فقد اللذة anhedonia الانسحاب من المجتمع، التعب، الضعف المعرفي كما في العته الكاذب الاكتئابي depressive pseudodementia. السؤال الوحيد الأكثر حساسية لتحديد الاكتئاب هو هل تشعر غالبا بأنك حزين -مكتئب Do you often feel sad or depressed لتقييم كامل للمسنين عادة ما يطبق مقياس الاكتئاب لدى المسنين geriatric depression scale ويكون مجديا في -5،-15أو- 30، سؤال يعرض الفصل 116 نقاشا حول الاكتئاب وعلاجه.

## الدعم الاجتماعي

يعتبر تقييم مصادر الدعم الاجتماعي المقدم للمريض المسن هاما في رعاية المريض والتخطيط للمستقبل أنظمة الدعم للمريض المسن عادة تتضمن الأولاد أو بقية أعضاء العائلة ولكن ربما تتضمن أيضا: أصدقاء ، البرامج المجتمعية للكبار بالسن. أو مؤسسة المقيمين مثل المساعدة بالمعيشة أو تسهيل التمرض في حالة المرضى المعتمدين وظيفيا أو الذين لديهم ضعف معرفي يتوجب على الطبيب أيضا أن يكون مدركا لحاجة هؤلاء لمقدمي العناية الأولية PRIMARY CAREGIVRS الذين ربما يعانون من جهد كبير وتعب (إجهاد مقدمي العناية CAREGIVER BURNOUT) إحالات الدعم الاجتماعي social work تساعد في تقييم الدعم وتحديد الاحتياجات، كما يجب على الأطباء أن يدركوا احتمالية تعرض المسن للإساءة والإهمال ويجب كتابة تقرير بأي اشتباه بذلك إلى منظمات التحري المحلية المناسبة مثل وكالة الخدمات الوقائية للبالغين adult protective services agency.

## التوجيهات المتقدمة

تعتبر مشاركة المرضى في صنع القرار في جميع مظاهر عنايتهم مهمة بشكل خاص لد ى المسنين ، تعتبر لديهم المآزق الأخلاقية ethical dilemmas وقرارات العناية في نهاية الحياة أكثر تواترا. ويجب أن يجري نقاش مفتوح في حال تطور الحاجة لأفعال طبية، خاصة فيما يتعلق بمواضيع العلاجات المبقية للحياة (مثلا التغذية أو الإماهة الصنعية) أو معالجة ملطفة في حوادث المرض النهائية. وفيما إذا كان المريض يريد أولا الإنعاش في حالات التوقف القلبي الرئوي يجب أيضا أن يوضح ذلك بشكل جلي. يجب أن يشجع المرضى على مناقشة أمنياتهم حول شريكهم أو الأعضاء الحاليين الآخرين في الأسرة. يجب أن يحدد وكيل متحمل للرعاية الصحية قبل هجمة الضعف الفكري من أجل اتخاذ القرارات حول مصلحة المريض (بالنيابة عنه ) في حال كون المريض لا يستطيع ذلك. ومن ناحية أخرى فإن متخذي القرارات القصيرة عادة ما يكون الزوج أو الأقارب من الدرجة الأولى.

## الفريق متعدد المهام

إن الاحتياجات الطبية و الوظيفية و المعرفية و النفسية و الاجتماعية للمرضى المسنين يمكن أن تكون معقدة ومن المستحيل لممارس واحد لأن يقيمها ويدبرها. غالبا ما يتطلب المرضى المسنون الضعفاء مراكز خدمة متعددة المهام معاً .وتتشكل التقييم والمعالجة الأفضل للمسنين من تكامل المعلومات الواردة من الاختصاصات المتعددة.

لقد تبين أن مقاربة الفريق متعدد المهام مفيدة في الحفاظ على حالة وظيفية وعلى نوعية الحياة في مواطن متعددة تعتبر هذه المقربة مع كل المرضى المسنين المقعدين و ولكنها أكثر استعمالا في مقاربة المسنين الدقيقة خاصة في العيادة. شبكيات الرعاية الصحية المنزلية . التسهيلات التمريضية وحدات العناية تحت الحادة و العناية الحادة لمرضى المشافي في وحدات المرضى المسنين أعضاء الفريق متعدد المهام عادة ما يكونوا أطباء سريريون، مراكز الخدمات الدوائية، طاقم تمريض معالجة فيزيائية ومهنية والعمل اجتماعي social work يتضمن أعضاء مهمون آخرون في الفريق. في التغذية. معالجة بالاستجمام ، الطب النفسي. النفسي العصبي، في طب الأسنان. في السمعيات. وبعض تحت الاختصاصات الطبية الأخرى إن اللقاء المتكرر المنتظم مع الفريق متعدد المهام يؤكد مشاكل المعلومات الواردة من أعضاء الفريق جميعهم في خطة عناية موحدة لكل مريض.

# المتلازمات في طب الشيخوخة

بينما يشمل طب الشيخوخة كامل الطب الباطني هنالك مشاكل شائعة معينة والتي عرفت في أنه يتوجب على الطبيب أن يمنحها عناية خاصة. إن السمة الأساسية لطب الشيخوخة هي تكريسه لمعانقة التعقيد. نعلم من المسنين متلازمة وحيدة في وقت ما بينما نعتني بكل متلازما ته معا في وقت واحد.

## اضطرا بات الاستغراق: العتاهة والهذيان

تزداد اضطرا بات المعرفة بشكل شائع مع التقدم بالعمر .ولكن المعرفة غير الطبيعية ليست نتيجة محتمة للتقدم بالعمر ، وأمثلة الأشخاص بوظيفة فكرية سليمة سريريا وجدت في كل مستوى عمري .إن مظاهر العتاهة من انحطاط الذاكرة المستمر يوجد لها آليات مرضية متعددة محتملة أشيعها داء الزهايمر والاحتشاءات الوعائية الدماغية المتعددة. يتصف داء الزهايمر بفقد مخاتل متزن في الوظيفة المعرفية خلال عدة سنوات بينما عتاهة الاحتشاءات المتعددة تتطور بشكل تقليدي تدريجي مع انخفاض حاد في الوظيفة المعرفية مع الزمن. يمكن للقارئ أن يعود إلى الفصل 115 لتفصيل أكثر في العتاهة.

الهذيان deliriumهو حالة حادة من التخليط والتي أكثر ما تحدث خلال استشفاء المريض المسن.يتصف الهذيان بنقص في الانتباه وتموج في مستوى الوعي. متشارك مع أعراض غالبا تتضمن عدم توجه، فقد ذاكرة، وأهلاسات. يمكن عادة تحديد سبب نوعي للهذيان كالإنتان،

التأثيرات الدوائية، الجراحة، أمراض حادة أخرى، استعمال القثطرة داخل المثانة أو تغيير في المحيط environment. الجدول 132-2 يبين المظاهر المتقابلة في العتاهة والهذيان.

المعالجة المحددة للهذيان هي علاج السبب المستبطن ( مثلا علاج الاضطراب المرضي الحاد، إيقاف الأدوية المسببة). يجب أن يتركز تدبير التخليط بشكل بدئي بتدخلات غير دوائية. يجب تجنب التقييد الجسدي للمريض لتشاركه مع زيادة الامراضية وتعتبر التعديلات البيئية في محيط المريض لإنقاص احتمال تأذي المريض مفضلة، مثل التأكيد على مراقبة تمريضية قريبة ، إنقاص ارتفاع السرير، التزويد بفعاليات التأهيل، أو زيادة الاختلاط الاجتماعي للمريض بالسماح للمريض بالإقامة في مراكز تمريضية.

إذا تطلب الأمر تداخلا دوائيا من أجل هياج شديد يعطى جرعات فموية قليلة من المهدئات العصبية neuroleptics بأقل احتمالية للتأثيرات الجانبية خارج الهرمية. ريسبيريدون RISPERIDONE أو أولانزبين OLANZAPINE إذا تطلب الأمر إعطاء عبر الطريق العضلي أو الوريدي السريع يمكن استعمال جرعات صغيرة من الهالوبيريدول. إن إعطاء هذه الأدوية يستوجب مراقبة قريبة للتأثيرات الجانبية و التي يمكن أن تتضمن الهذيان أو المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان المميتة بشكل كان fatal potentially malignant syndrome neuroleptic والتي يجب الشك بها في مريض بترفع حروري وعلامات خارج هرمية. يجب أن تستعمل هذه الأدوية فقط كلما دعت الحاجة وأن توقف حالما لم تعد تستخدم للأعراض الشديدة. يمكن اعتبار البنزودبازينات قصيرة المفعول و بجرعات منخفضة كأدوية إضافية في الحالات الشديدة ، ولكن يجب تجنبها قدر المستطاع.

الجدول 132-2. مظاهر الهذيان التي تعاكس العتاهة

| المظهر | الهذيان | العتاهة |
|---|---|---|
| بدء الهجمة | حاد | تدريجي |
| مجرى التطور | متخوخ أوقات من صفاء الذهن | عموما مستقر |
| المدة | ساعات أو أسابيع | أشهر إلى سنوات |
| الانتباه | بشكل غير طبيعي منخفض أو مرتفع | عادة طبيعي |
| الإدراك | تخداعات أهلاسات شائعة | عادة طبيعي |
| الذاكرة | الآنية والحديثة ضعيفة | الحديثة ، البعيدة ضعيفة |
| الأفكار | غير منظمة | فقيرة |
| الكلام | غير مترابط ، بطيء أو سريع | صعوبة بإيجاد الكلمات |
| دور المرض كثيرا أو الأدوية | عادة غائب | الجسدي |

يمكن أن تسبب البنزوديازبينات و بشكل متناقص زيادة في الهياج في المريض المضطرب.

على الرغم من انه يجب ألا يعزى الهذيان أبدا لمجرد الشيخوخة أو العتاهة، بأنه آكثر شيوعا في مرضى لديهم حد أدنى من السلامة المعرفية يجب دوما أخذ قصة دقيقة ممن يعرفون المريض لتأكد من الحالة العقلية الأساسية، وإن فحوصات الحالة العقلية السابقة للمريض خارج المشفى تعتبر ذات أهمية خاصة في حال توترها. ويعتبر فحص الحالة العقلية المحدودة و ملاحظات التمريض مساعدة في تعقب تطور الهذيان خلال الاستشفاء. ما أن يزول الهذيان الحاد يجب القيام بفحص كامل للحالة العقلية لتحديد حالة المعرفة الأساسية. إن من الشائع عندها كشف عتاهة غير مميزة سابقا.

## الأدوية المتعددة

بسبب ازدياد انتشار المرض مع التقدم بالعمر ، كثيرا ما يوضع المرضى المسنون على أدوية متعددة .فبينما يشكل المسنون فقط 12.4٪ من السكان يشكلون أكثر من ثلث وصفات الأدوية المستعملة في الولايات المتحدة. إن الاستعمال المناسب لأدوية متعددة يضع المرضى تحت خطر أكبر لتأثيرات الدواء المعاكسة و للتداخلات الدوائية .و لكن توصف كذلك أدوية متعددة غالبا بشكل غير مناسب في مرضى ليس لديهم استطباب حقيقي للدواء. بالإضافة لذلك فان الأدوية التي اعتبرت ضارة بشكل كامن للمرضى المسنين ما زالت و بشكل روتيني تستعمل في بعض الأماكن في ضوء الحقيقة القائلة بان العديد من الحالات المرضية مثل قصور القلب الاحتقاني له تعليمات للعلاج بأدوية متعددة فأن تعدد الأدوية POLYPHARMACY أفضل ما يوصف بأنه الاستعمال الغير المنطقي أو الغير مناسب لأدوية متعددة. يعتبر تعدد الأدوية بتعدد العوامل في الامراضية، بشكل ثانوي لنقص تثقيف المريض حول الأدوية، نقص في المراجعة الكاملة الروتينية للأدوية، وتوقعات المرضى والممارسة الشائعة للأطباء بأن جميع شكاياتهم تعالج ببعض التدخلات الدوائية وكذلك. كثيرا ما يرى المرضى المسنون أطباء عدة و لديهم وصفات دوائية مملوءة في صيدليات متعددة مع اتصالات دون الأمثل بين الأطباء و الصيادلة .وقضية أخرى تزيد تعقيد هذه المشكلة أن المريض يزداد عدم التزامه بزيادة عدد الأدوية ، و الذي غالبا ما لا يقود إلى إدراك الطبيب بفشل المعالجة و تغييرات أو إضافات إلى علاج دوائي معقد تماما. إن الطريقة الحديثة الأفضل لخفض تعدد الأدوية انه سيتوجب على المرضى أو من يقوم برعايتهم بشكل منتظم جلب كل زجاجات الأدوية متضمنة الأدوية بدون وصفة OVER THE COUNTER أو المنتجات العشبية لإعادة النظر في الاستطبابات و مضادات الاستطبابات.

تتغير حركيات الأدوية و آلياتها مع العمر. ويزداد حجم التوزع مع العمر بسبب زيادة منسوب كتلة الشحم إلى العضلات. يعتبر هذا ذو أهمية بالنسبة للأدوية المحبة للجسم و التي يمكن أن تتراكم في النسيج الشحمي و تسبب تأثيرات لفترة طويلة من الوقت. ينتقل لذلك الاطراح الكلوي في المرضى المسنين والذي يمكن أن يقود إلى زيادة في مستويات الدواء المصلية. تقييم تصفية الكرياتينين يجب دوما حسابها عند وصف الأدوية و إن مستوى الكرياتينين مصل طبيعي ربما يكون

مضللا بسبب الكتلة العضلية الناقصة بوجود ضعف كلوي واضح. بالإضافة إلى ذلك فان المريض السن ربما يكون أكثر حساسية للدواء على الرغم من أن مستوياته المصلية مماثلة لتلك الموجودة لدى شخص أكثر شبابا.

توجد إمكانيات عديدة لبرامج الكمبيوتر لتساعد في تحديد التداخلات الدوائية ومضادات الاستطباب. ولكنها اقل استعمالا. لقد وضع إجماع آراء العلماء قائمة يمكن أن تعتبر غير مناسبة للاستعمال للمرضى المسنين بسبب احتمال التأثيرات الجانبية و معظم الأدوية في هذه القوائم التي تملك تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي هي طويلة المفعول . تمتلك خاصيات مضادة للكولين لها تحذيرات مع حالات مرضية معينة .التأثيرات الجانبية لمضادات الكولين: الإمساك، احتباس بولي، عدم اتزان المشية، تعطيل المعرفة. تزود المراجع المعلومات أكثر حول الأدوية المحتمل كونها غير مناسبة بشكل خاص.

## السقوط و عدم اتزان المشي

تقريبا 30-40٪ من المرضى المسنين المقيمين في المجتمع و 5٪ من المقيمين في العناية طويلة الأمد يشكلون حالات السقوط سنويا .إن السقوط يزيد خطر العجز في المستقبل و احتمالية اللجوء إلى المؤسسات الصحية institutionalization و زيادة احتمالية سقوط مريض شديد إلى درجة الاستشفاء الى50٪ بعدم النجاة خلال عام. الآلية الامراضية غالبا متعددة العوامل تتضمن الصنف الفكري أو الحسي، نقص القوة العضلية، التهاب المفاصل، الحذاء الغير مناسب، المخاطر المحيطة، الاستعمال الغير صحيح للأجهزة المساعدة، هبوط الضغط الانتصابي، التأثيرات التراكمية للحالات المرضية الأخرى ، أو التأثيرات الدوائية .على الرغم من انه أمام كل حالة سقوط يجب التساؤل حول احتمالية الغشيان syncope من المهم ملاحظة بشكل عام يعتبر الغشيان غير شائع للسقوط للمرضى المسنين، وتقصي قلبي أو عصبي كامل يجب أن يتابع فقط في حال الاستماع للقصة أو الفحص السريري احتمالية ذلك يجب أن تنفذ و بشكل روتيني منسقة screen للحالة الوظيفية و عدم ثبات المشية لتحديد فيما إذا كان هؤلاء المرضى لديهم خطر السقوط و بالتالي يمكن لتلك التداخلات أن تتم قبل حصول حادث ما.

إن معالجة السقوط تتضمن معالجة أي أذيات يتعرض لها المريض (مثل كسر ورك). والتداخلات متعددة المهام. التي يستهدف العوامل المساهمة في السقوط للوقاية من حدوث التكسر إن المعالجة التي تهدف إلى زيادة كل من القوة العضلية للإطراب والتوازن أظهرت أنها الأكثر فائدة في منع السقوط، كما أن مقاربة متعددة المهام مع معالجة فيزيائية ومعالجة مهنية تثمر النتائج الأفضل، في المرضى مع صنف فكري واضح و الذين لا يستطيعون المشاركة بعناية في برامج التدريب تكون المداخلة الأفضل بتعديلات في محيطهم ومراقبة دقيقة عن كثب من أجل السلامة.

## عدم الاستمساك البولي

حتى 30٪ من المرضى المسنين القيمين في المجتمع و على الأقل 50٪ من هؤلاء الذين يعيشون في تسهيلات العناية طويلة الأمد لديهم سلس بولي يزداد السلس البولي مع العمر و أكثر شيوعا في النساء أكثر من الرجال قبل عمر 80 سنة ولكن يحدث نسب متساوية بعد ذلك. يعرف السلس البولي بفقد لا إرادي للبول بشكل واضح كفاية لأنه يسبب مشكلة للمريض، ويمكن أن يقود إلى امراضية طبية كبيرة تتضمن perineal irritation. التهاب الهلل cellulites، و قرحات الضغط .ربما يكون الأكثر أهمية الكرب النفسي والوظيفي الذي ربما يتشارك مع السلس البولي ربما يقود إلى نقص الحركة خشية السلس المترافق مع الحركة الأمر الذي يساهم في إزالة و فقد الاستقلاب الوظيفي. يمكن أن يساهم التوتر النفسي الناتج عن السلس في اكتئاب و انسحاب اجتماعي .من المهم لمقدمين الرعاية الصحية السؤال عن أعراض السلس لأن المرضى غالبا ما يكونوا خجولين ببدء النقاش حول المشكلة.

هنالك أربعة أنماط رئيسية للسلس تبعا للآلية، النمط الأكثر شيوعا في المسنين هو السلس الإلحاحي والذي يحدث بسبب فرط فعالية العضلة الدافقة والذي ينتج عنه أعراض إلحاح غير مسيطر عليه للتبول، تكرار وبوال ليلي. السلس الجهدي كذلك هو شائع وأكثر ما يسببه رخاوة العضلة الرخوية وزيادة حركية عند المثانة أو تغيرات جراحية والتي تؤدي إلى عدم استطاعة المعصرة الاحليلية التغلب على الضغط في المثانة ( مثال استأ صال البروستاتا). إن الأحداث التي تزيد مؤقتا الضغط داخل البطن مثل السعال، العطاس أو التأزم straining غالبا ما تسرع الفقد البولي في السلس الجهدي. السلس بالإفاضة over-flow يسببه الانحباس البولي و الذي ربما ينتج عن الأدوية، اضطرا بات عصبية كما في اضطراب الجهاز الذاتي كما في السكري أو بسبب انسداد ميكانيكي مثل ضخامة البروستاتا السليمة. (BPH) يشكو المرضى من فقدان متكرر لكميات قليلة من البول عندما يزداد حجم المثانة فوق المستوى الحرج الأمر الذي يولد ضغط يدفع البول. السلس الوظيفي هو عدم المقدرة على ضبط البول حتى الوصول إلى المرحاض. يسببه العجز الوظيفي الجسدي ، الضعف الفكري، الاكتئاب ، التغيرات الجسدية، وما شابه الجدول (3-132) يوضح الآليات والامراضيات والاعتبارات العلاجية للأنماط الخاصة من السلس البولي. ومن الهام أيضا أن ندرك انه كثيرا ما يوجد أكثر من شكل ميكانيكي للسلس لدى نفس المريض لسلس المختلط English. السلس المختلط كما هو هناك كثير من المسنين يتطلب مقارنة علاجية متعددة الجوانب غالبا تتضمن الموازنة بين الاعتبارات العلاجية المتنافسة المتعددة.

يجب أن يركز تقييم السلس البولي على قصة دقيقة للأعراض والعوامل المحرضة وفحص سريري مفصل يركز على فحص الحوض وفحص المستقيم وفحص البروستات. يجب إجراء تحليل بول English لتقييم وجود انتان . بيلة دموية . أو بيلة سكرية، قياس الثمالة بعد التبول English بواسطة القسطرة أو الايكو يجب إجراؤه للمرضى مشتبهين بانسداد. الإحالة إلى أخصائي في الجراحة البولية التناسلية يجب أخذها بعين الاعتبار في المرضى بانتانات سبيل بولي ناكسة، زيادة في الثمالة بعد الإفراغ ،بيلة دموية، هبوط حوضي لدى الإناث أو عقيدات بروستات أو كتلة لدى الذكور أو في الحالات المترافقة مع

الجدول 132-3. أسباب وأنماط وعلاج السلس البولي

| النمط | التعريف | السبب | المعالجة |
|---|---|---|---|
| الجهدي | تسب بولي متشارك مع ارتفاع الضغط داخل البطن ( سعال، عطاس ) | زيادة حركية قاعدة المثانة كثيرا ما يسببه ارتخاء العضلات العجانية | تمارين العضلة الحوضية توقيت التبول ، مشابهات استروجينات وجراحة |
| الإلحاحي | تسرب متشارك مع إلحاح اندفاعي للتبول | فرط فعالية العضلة الرافعة (انسداد المخرج، ورم مثانة، عدم ثبات الدافعة) مجهول السبب (poor- bladder) مطاوعة مفرطة الحساسية | تدريب المثانة، تمارين العضلة الحوضية، الأدوية المرضية للمثانة (مضادات الكولين oxybutynin tolterodine imipramine |
| الإفاضة | تسرب من المثانة متوسعة ميكانيكيا | انسداد المخرج، ضخامة بروستات، تضيق، بيلة مثانية هاطبة، مثانة لا تتقلص (مجهول السبب، عصبي المنشأ: أذية حبل شوكي، سكتة دماغية stroke، داء سكري) | تصليح جراحي للانسداد، تصريف باستعمال قثطرة بصورة متقطعة، |
| وظيفي | عدم المقدرة إذا | ضعف عقلي، ضعف جسدي | تبول فوري |

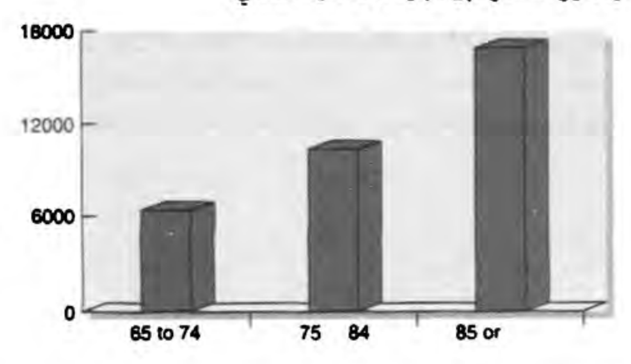
أوضاع عصبية أو طبية أخرى تجعل التشخيص والمعالجة غير واضحين. ويطبق الأخصائيون في البولية أو النسائية غالبا الاختبارات البولية الديناميكية المعروفة وهذه يمكن أن تكون متوفرة أيضا في العيادات الطبية. ويمكن أن تساعد هذه الاختبارات في توضيح آلية السلس الإمراضية المراقبة الضغط داخل المثانة والمتعلق بحجم المثانة والضغط داخل البطن وفعاليات الجهد وأعراض الإلحاح والملاحظة المباشرة للتسريب البولي.

تتضمن معالجة جميع أنماط السلس تصحيح المشاكل الطبية المستبطنة العكوسة التي يمكن أن تساهم في السلس مثلا. وإن علاج انتان الطرق البولية وتعديل العوامل المسيئة التي تفاقم السلس يجب أن يتجنب المرضى استهلاك الكافئين والكحول وتجنب السوائل خلال ساعتين قبل النوم في حال البيلة الليلية. و كذلك يجب أن يتجنب الأطباء إن أمكن وصف الأدوية التي ربما تزيد السلس مثل المدرات وتمارين العضلات الحوضية يمكن أن توصف كمعالجة نوعية للسلس الجهدي كما أنها يمكن أن تكون مفيدة في السلس الإلحاحي. ويمكن استخدام التلقيم الراجع الحيوي English للمساعدة في تأكيد تطبيق المرضى للتمارين بصورة سليمة وفعالة. وإن جدولة مواعيد للتبول كل ساعتين تقريبا ومع مساعدة في حال الضرورة يمكن أن يساعد ذلك في إنقاص حجم المثانة في أي وقت والذي يمكن أن ينقص سلس البول الإلحاحي والجهدي والوظيفي. ويتطلب مرضى السلس الإلحاحي أحيانا استعمال الأدوية المضادة للكولين مثل أوكسي بوتينين English أو تولتيرودين English لإنقاص فعالية العضلة الرافعة ولكن هذه الأدوية يجب وصفها بحذر لدى المسنين بسبب التأثيرات المضادة للكولين الأخرى والغير مرغوبة. ويمكن معالجة السلس بالإفاضة بإصلاح جراحي لاضطرابات الحوض أو البروستات أو بأدوية لإنقاص أعراض الضخامة البروستاتية السليمة BPH (الفصل 71) في جميع أنماط السلس في الرعاية الصحية طويلة الأمد يجب تجنب القثاطر الداخلية المزمنة إذا أمكن ذلك بأية حال Functional عدم الرغبة في حواجز محيطية: (تقييد جسدي، رداء مع حفاص التبول صعوبة الوصول إلى المرحاض) أجهزة الجمع صعوبات فيزيولوجية (اكتئاب الخارجي غضب، عدائي)

## تمويل الرعاية الصحية من اجل المسنين

إن عواقب التقدم بالعمر والمرض هي نقص في الحالة الوظيفية وزيادة في العجز مع الحاصة إلى خدمات مؤسسات ومقدمي الرعاية الصحية المختلفة. وإن تكلفة الرعاية الصحية ربما تخلق صعوبة مالية واضحة لدى المرضى. وبشكل خاص الضعيفين منهم. ولقد بلغ معدل ما انفق على الرعاية الصحية في الولايات المتحدة في عام 2000 مقدار 4637 دولار لكل شخص. وإن نفقات المرضى المسنين تساهم وبشكل كبير في هذا المعدل (الشكل 3-132).

تقدم التأمين الأكبر للمسنين في الولايات المتحدة هو برنامج الرعاية الصحية . English وعلى الرغم من أن تفاصيل هذا البرنامج في تغير مستمر فإن البنية الأساسية كالتالي:

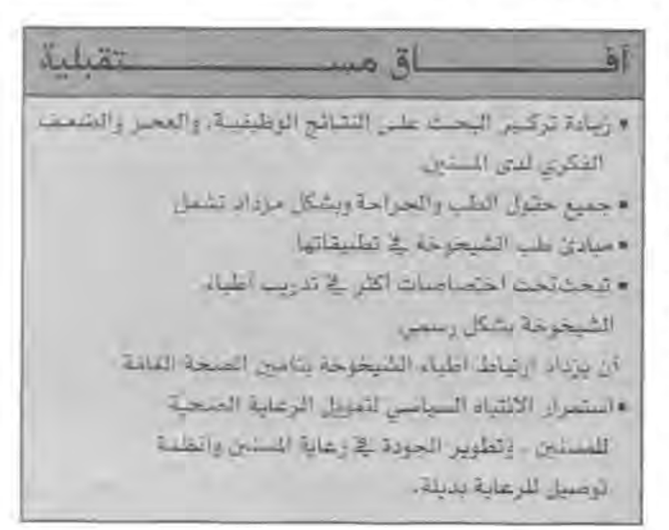



**الشكل 132-3:** نسبة الإنفاق على الرعاية الصحية متضمنة النفقة الخاصة والكفالة للرعاية الطبية بالنسبة للعمر. معتمدة على معطيات 1996 المأخوذة من التقرير الأخير للرعاية الصحية.

الجزء A من البرنامج أو Medicare Part A (تأمين المشفى Hospital Insurance أو HI) مزود للمرضى المسنين عندما يصلون إلى عمر 65 ويعطى بشكل بدئي والعناية التمريضية تحت الحادة الخبيرة (فوق عناية حادة لمدة 100 يوم) والمشافي الخاصة التي تعنى بالمرضى قبل وفاتهم Hospice، والصحة المنزلية الخبيرة. ولوازم طبية جيدة التحمل طبقا لاحتياجات محددة نوعية. لا يتطلب قسطا شهريا، ولكن تسدد بجزء من مال الضريبة المدفوع. وإن الجزء B من الـ Medical (التأمين الطبي الإضافي أو يدعى SMI) يمكن تحصيله مقابل قسط شهري ويعطى نسبة مئوية رئيسية من خدمات الأطباء، العناية الطارئة والاختبارات التشخيصية وخدمات المرضى الخارجيين مثل المعالجة الفيزيائية. ولا يوجد خطة تغطي أي من تكاليف أدوية المرضى الخارجيين وهذه التكلفة حاليا هي من المال الخاص ENGLISH للأشخاص بتأمين صحي بواسطة الـMedical فقط، على الرغم من وجود جدال سياسي فعال حاليا حول طرق استرداد ما انفق جزئيا من اجل التكلفة الدرائية تحت الـ Medical ولقد سن تشريع الـ Medical الأصلي في عام 1965 وعلى وجه الخصوص تستثنى تغطية أي نفقات صحية . وبصعوبة فإن تعزيز الصحة ومنافع الوقاية من الأمراض قد زودت بشكل ناجح إلى البرنامج خلال الـ 20 سنة إنتاجية.

ويتضمن تغطية النفقات الوقائية الآن التمنيع ضد الأنفلونزا وذات الرئة، مسح منتظم بالماموغرافي، لطاخات بابانيكو لا، المسح لسرطان الكولون والمستقيم واختبار المستضد النوعي للبروستات .PSA التأمين الإضافي يتم تحصيلة من خلال الشركات الخاصة بأن تعوض تكاليف الرعاية المتبقية والغير معطاة من قبل برنامج الـ ENGLISH (عقود تأمين الـ Medigap).

وإن نشوء منظمات الحفاظ على الصحة (Medicare health---) قد يشار لها أحيانا بـ english قد أوجد خيار آخر لبغض المتقدمين بالعمر. وإن الأشخاص الذين على خط العنق أو دونه ربما يحصلون على خدمات الـ .Medicaid ولقد بدأت حكومات الولايات ببرنامج المساعدة الطبية هذه Medicaid لذلك يوجد بعض التنوع في الخدمات المقدمة من ولاية لأخرى. وإن برامج الـ Medicaid تدفع لبعض أدوية المرضى الخارجين ومنافع الـ Medicaid الإضافية بواسطة دفع الجزء من الضريبة في Part A ودفع قسط شهري في Part B لا تغطي الـ Medicare الرعاية طويلة الأمد لمريض تستقر في المنزل أو في التسهيلات المقدمة. وإن تأمينا صحيا لعناية طويلة الأمد نوعي يمكن تحصيله من خلال الشركات الخاصة ولكن أقساط غالبا ما تكون غير قابلة للدفع للعديد من المسنين والمنافع ربما تحدد بشكل واضح. وتدفع الـ Medicare للعناية طويلة الأمد بتسهيلات تمريضية خبيرة فقط لمن يدفع. وللأشخاص المسنين الذين يتطلبون رعاية طويلة الأمد ولا يقدمون للـ Medicaid فإن التكلفة بشكل تام ستكون من مالهم الخاص. وفي عدة حالات هؤلاء الذين يدخلون تسهيلات الرعاية طويلة الأمد بدخل يؤمن حد الفقر. يجب أن يستنفذوا ممتلكاتهم الشخصية والدخل وبذلك فهم تحت خط الفقر في الوقت الذي أصبحت فيه الـ Medicaid الدافع (أداة الاتفاق).



## آفاق مستقبلية

- زيادة تركيز البحث على النتائج الوظيفية، والعجز والضعف الفكري لدى المسنين
- جميع حقول الطب والجراحة وبشكل مزداد تشمل
- ميادئ طب الشيخوخة في تطبيقاتها
- تبحث تحت اختصاصات أكثر في تدريب أطباء الشيخوخة بشكل رسمي
أن يزداد ارتباط أطباء الشيخوخة بتأمين الصحة العامة
- استمرار الانتباه السياسي لتمويل الرعاية الصحية للمسنين - وتطوير الجودة في رعاية المسنين وأنظمة توصيل للرعاية بديلة.




133 ـ المواد وسوء استخدام المواد



# الفصل 133

# ســوء اســتخدام المــواد

## الاعتماد الكحولي وسوء الاستخدام

يعد الاعتماد الكحولي وفرط استعمال بعض المواد مشكلة صحية عامة كبيرة. إن تأثيرها على نظام الرعاية الصحية والمجتمع كبير جدا. واعتمادا على النتائج المسجلة حديثا فإن 11 مليون أمريكي يعتبرون كحوليين ( alcoholics) وأيضا 7 مليون اعتبروا مدمني كحول (alcoholics abusers). وفقط في الولايات المتحدة، فإن استعمال الكحول تبين أنه تسبب في قتل أكثر من 100000 نفس سنوياً. وبهذا فهو السبب الثالث الذي من الممكن تجنبه، ويتفوق عليه فقط التدخين والسمنة في هذا الاعتبار. وتعتبر أعراض الكبد المرتبطة بالكحول مسؤولة عن أكثر من 25000 وفاة كل سنة، كما تبين أن استعمال الكحول يساهم في حوالي 30٪ من كل الوفيات المسببة بحوادث السير. وإن التكلفة الكلية للمجتمع بسبب الخسارة أو الأذية المرتبطة بالكحول وخسارة الإنتاج و في الحرمان الإجرامي قيل بأنها حوالي 250 بليون دولار سنويا. وأخيرا فإن الكحول هو المساهم الأساسي في العنف المنزلي، وفي القتل وفي الانتحار.

## تعاريف في سوء استعمال الكحول والاعتماد

على الرغم أن مصطلح الكحولية alcobolism قد استعمل وبشكل واسع لسنوات عدة .و إن جمعية الطب النفسي الأمريكية لديها الآن معايير خاصة لتشخيص ' إدمان الكحول ' و الاعتماد الكحولي والتي وضعت في المرجع الإحصائي والتشخيص للاضطرابات العقلية في طبعته الرابعة والموضوعة في الجدول 1-133. وكما يقال فإن الشاب المفرط يعرف بأنه الشخص والذي بشكل نمطي خمس مرات أو أكثر وبشكل متوال سريع.

إن المصطلحات التحمل والاعتماد تستخدم لعصف اضطراب في تكيف الجملة العصبية المركزية مع استعمال الدواء. التحمل الحاد التحريض لمستقبلات (GABA) والتثبيط في نفس الوقت لمستقبلات (N-methy) . وبينما التحمل المزمن سببه تغيرات في التعبير الجيني ونقل الإشارة في مستقبلات نواقل عصبية عديدة. وفي اقنية الشوارد، وفي السبل الكيمائية الحيوية يمكن أن يجعل الكحولي قادرا على الحفاظ على الرزانة حتى في حال مستويات من الكحول في الدم. مرتفعة بشكل واضح يصف الاعتماد على الكحول english الرغبة الجسدية لتناول الكحول المتكرر للحفاظ على تغيرات التكيف العصبية أو لمنع ظهور أعراض السحب المتشاركة مع وقف التناول. (الجدول 1-133).

## الوبائيات

تؤثر الإمراضية والوفيات المرتبطة بالكحول بالرجال صنف ما تؤثر به بالنساء بصرف النظر عن العوامل الاجتماعية والعرقية والدينية والثقافية. يعتبر انتشار استعمال الايتانول كبيرا وحوالي 40٪ ممن هم في الصف الثامن و80٪ من طلاب المرحلة العليا وطلاب الجامعة يستعملونه، واقر أكثر من نصف طلبة الكلية بفترات من الشرب الكثير. وعلى الرغم من انتشار واستعمال الايتانول هو أكثر في الأشخاص الذين أعمارهم اقل من 30 سنة فإن بيانات المسح تقترح بأنه حوالي ثلثي الأشخاص فوق عمر 30 سنة يستهلكون الكحول.

## الحرائك الدوائية والاستقلاب

يعتبر الكحول جزيء صغير منحل بالماء يمتلك حجم توزع واسع ويتبع هضمه الفموي الامتصاص المسيطر في الأمعاء الدقيقة، ويتسارع معدل الامتصاص بتشاركه مع هضم الكربوهيدرات والمشروبات المكربنية. nglish وما إن يرع الإذن بالدخول إلى الدم فإنه يتوازن بشكل سريع خلال جميع الأغشية متضمنة الحاجز الدموي الدماغي وبذلك يعلل البدء الحاد لتأثيراته في ارتفاع المزاج (السمنة english).

يستقلب الكبد حوالي 90٪ من الايتانول إلى است الرهيد english بواسطة طريق نزع الهدروجين من الكحول. ومن ثم فإن الاست الرهيد يقلب بواسطة الرهيد ديهروجيناز إلى استيان الذي يدخل حلقة كريبس، وإن غراما واحدا من الايتانول يحصل 7-1 كيلو كالوري من الطاقة وفي التراكيز المصلية المنخفضة أو المتوسطة من الايتانول، فإن طريق نزع الهدروجين من الكحول مختصة غالبا في استقلاب الايتانول. ويطرح اقل من 10٪ من الايتانول، وبدون تبدل عبر الجلد، الكلتين والرئتين. ولقد لوحظ اختلافات بين الأشخاص في فعالية نظام نزع الهيدروجين من الكحول. ومثلا بعض الأشخاص من جنوب آسيا تبين لديهم طريق نزع هيدروجين الكحول بطيء بشكل محدد وراثيا.

الجدول 133-1. معايير تشخيص إدمان الكحول واعتماده في فترة 12 شهر

| الاعتماد على الكحول (ثلاث أو أكثر مما يلي ) | إدمان الكحول (واحدة أو أكثر مما يلي ) |
|---|---|
| 1- تحمل الكحول : زيادة الاستهلاك كنتيجة لنقص تأثيرات الكحول | 1- الفشل في مواجهة الالتزامات في المنزل، المدرسة أو العمل |
| 2- أعراض أو علامات سحب الكحول | 2- استعمال متكرر أو غير مناسب في مواقف خطيرة أو مؤذية |
| 3- زيادة استهلاك الكحول لفترات طويلة | 3- وجود مشاكل قانونية |
| 4- محاولات الاقلاع تفشل بشكل تمعلي | 4- تجاهل أو تصغير الاهتمامات المتعلقة بتناول الكحول |
| 5- معظم الوقت محول للحصول عليه أو استعماله أو العلاج | |
| 6- الانسحاب من الاتصالات المهنية أو الاجتماعية أو الترفيهية المتعارف عليها | |
| 7- استمرار الإفراط في تناول الكحول على الرغم من معرفة الاعتلال الجسدي والنفسي | |

## آليات الضرر العضوي المسبب بالكحول

إن الأعضاء الرئيسية الحساسة للضرر الكحولي هي الكبد،البنكرياس، القلب، الدماغ والعظام وإن اضطرابات طبية عديدة مرتبطة بالكحول تنتج عن العوز الغذائي المتعدد، بسبب نقر الايتانول بالبروتين والمعادن والفيتامينات. ولهذا فإن التدبير الطبي الأولي للكحولي يجب أن يهتم بالعوز الغذائي المشتبه به (مثلا الفيتامين) ولاضطراب الشوارد متضمنة البوتاسيوم – المغنزيوم – الكالسيوم والزنك. وتعتبر المرض الكبدي المرتبط بالكحول السبب المتوقع الذي يقود إلى تصور كبدي في العالم الصناعي.

ويعتقد أن عوامل وراثية تلعب دورا في زيادة الحساسية لهذا الاضطراب، لأن المرض الكبدي الكحولي آكثر انتشارا في البيض عنه غير البيض على الرغم من الإفراط نفسه في استهلاك الايتانول تتضمن المظاهر النسيجية المرضية في المرض الكبدي الكحولي تشحم الكبد – التهاب الكبد – تليف. وتشمع بمرحلة متأخرة بالاضافة لذلك فقد ازداد معدل انتشار سرطان الخلية الكبدية المرتبط بالكحول طوال العقدين الماضيين. وعلى الرغم من إضافات غذائية متنوعة (متضمنة مضادات الأكسدة، فيتامين E، فوسفاتيديل كولين ) والميتفورين العقار المحسس للأنسولين قد اختبرت في مرضى الكبد الكحولي فلم تظهر أن فيها فعالية في تعديل شدته.

## المظاهر السريرية لتناول الكحول

### الانسمام الكحولي الحاد

إن تأثيرات الايتانول مرتبطة بالهضم السريع، تعرض سابق وربما أكثر أهمية بمستوى مرتفع في البلاسما. ويجب أن يتضمن تقييم مريض بصنف واضح في الحالة العقلية قصة سريرية مفصلية، فحص سريري وتقييمات مصلية وشعاعية لوجود اضطرابات مشاركة، مثل نقص السكر والتهاب السحايا والطماص واستعمال دواء مرافق والرض على الرأس. فيظا هي الانسمام الكحولي المتوسط الشدة Mild بكلام بطيء ورغ وحركات العين غير منتظمة وتناسق ضعيف، وتتضمن علامات ضعف الجملة العصبية المركزية وسوء وظيفة دهليزي أو مخيخي مرافق مرته english ورغ ورأرأق english وربما يسبب استهلاك كيان اكبر من الكحول نساوة أو فقد الوعي (كما يقال الفشي) الكحولي english وفي حال مستويات دموية تصل إلى 400 مع ردل فإن الخبل Stupor والسبات Coms عادة ما تحصل ومستوى دموي 500 مع ردل غالبا يعتبر مميتا. ولكن من المهم أن نفهم أن الوفاة ربما تحصل حتى إذا كان تركيز الكحول الدموي منخفضا حتى 300 مغ/دل.

### متلازمة السحب (الاختلاطات)

ربما عرض السحب الكحولي بوقف الاستمرار في التناول ذاتيا أو الحجز أو الاستشفاء وغالبا ما يحصل في ثلاث مراحل. وتظهر علامات السحب الأصغر عادة خلال 6-12 ساعة من وقف الايتانول ويسببها فرط الاستثارة الادرينالينية المركزية: تتمثل بالرجفان، تعرق، تسرع القلب، الإسهال والنعاس. ووجود إضافي لفرط فعالية الجهاز العصبي الذاتي غالبا يظهر خلال 12-24 ساعة ويتضمن زيادة الاستجابة للفزع english، كوابيس ليلية واهلاسات. وإن اختلافات سحب الكحول (أيضا تدعى rumpits) والتي تحدث بين 12و48 ساعة بعد وقف الايتانول ويقدر حدوثها عند 2-5٪ من الكحوليين.

### الهذيان الارتعاش

يتصف الهذيان الارتعاش بهذيان (حالة مضطربة مع مستويات مختلفة من الوعي) والرخبان (سببه فرط فعالية الجهاز العصبي الذاتي) وهاج يحدث في حوالي 5٪من الكحوليين،الأغلب لدى المدمنين بشدة المزمنين مع أذية عصبية مستبطنة ومثل هؤلاء يتعرضون لتجفاف مرتبط بالكحول واضطرابات هضمية، سوء وظيفة كبدية ،اعتلال أعصاب عديد أو متلازمة مثيزيكة، إذا لم يلاحظ أو تعالج فإن الوفيات في المشافي لمرض الـ DT تصل 25٪.

### متلازمة الجنين الكحولي

التعرض قبل الولادة للكحول ربما يسبب متلازمة الجنين الكحولي والتي تتصف بتأخر نمو،سوء تشكل وجهي فتحة بين أذنين وفتحه تبين بطينين واضطرابات عصبية سلوكية في الفهم وسوء وظيفة حركي.

وتعتبر الإست الدهيد (مستقلب ناتج عن الايتانول) مشوها لعدة أجزاء من الدماغ خلال التطور الجنيني، متضمنة الحصين ENGLISH، النوى القاعدية والمخيخ وبما أن التوقيت الدقيق للتطور والتأثير بالكحول يختلف بين الأجنة التي تتطور فإن جميع النساء الحوامل يجب أن ينصح بالامتناع عن الكحول حتى يقال له التناول الاجتماعي لكي تتجنب التأثيرات المحددة الكامنة للكحول على تطور الجنين.

## التدبير/ العلاج

صممت استراتيجيات القابلة في المرض المدمنين لتعديل مواقف الشخص، معرفته ومهاراته لمنع سوء استعمال الكحول. وفي المرضى خارج المشفى زيادة تواتر اللقاءات بين طبيب الرعاية الأولية والمريض تزيد في احتمالية التقلص والتدخل ومنع الاستهلاك الضخم للكحول، وإن جميع الزيارات المكتبية المجدولة يجب أن تضمن مسح للكحول وتقييم ومحاولات موجزة محتملة أثناء المقابلة. ويجب أن يكون الطبيب فعالا في تقييمه أو تقييمها ومن خلال خطة لتعديل سلوك الشرب.

### استراتيجيات المقابلة والمسح

إن المؤسسة الوطنية لمدمني الكحول والكحولية قد زودت بمؤشرات مستندة إلى Web متعددة لمسح الكحول خلال فحص صحي (مثل www. niaaa.nih.gov). خطة من أربع خطوات وجدت وبها الأطباء يستطيعون: 1. مسح أعراض لاستعمال الكحول2. تخمين بوجود اضطرابات مرتبطة بالكحول 3. التزويد بالنصيحة مهمته بالعمل المناسب 4. مراقبة تطور المريض.

وللمرضى الخبثين يجب أن يسأل الطبيب عن عدد مرات الشرب في اليوم وعدد الأيام في الأسبوع التي يتم فيها استهلاك الايتانول واعدد الإجمالي لمرات الشرب في الشهران شرب الكحول الذي يفوق 14 مرة في الأسبوع أو 3 مرات في اليوم في النساء يجب أن يحفز تقييم في العمر عن مشاكل مرتبطة بالكحول ويجب أن يتأكد الطبيب إذا كان الشخص لديه خطورة للإصابة باضطرابات ناتجة عن الكحول، بوجود اضطرابات أو ربما اعتماد على الكحول. وإن الاستجواب AGE (الجدول 2-133) يعتبر أداة مسح مفيدة لتحديد الأشخاص المعتمدين على الكحول استجابة ايجابية أو اثنتين أو أكثر من الأربعة تعتبر مؤشرا على اضطراب كحولي كامن إن الصعوبة في

الجدول 2-133 ، اختبار مسح الكحولية : CAGE

1. هل شعرت يوما بأنه يجب أن توقف الشرب؟
2. هل يزعجك الآخرين Annoyed بانتقاد شربك ؟
3. هل شعرت بالذنب Guilty لأنك تشرب؟
4. هل تناولت يوما الكحول تناول شيء في الصباح لتهدأ أعصابك أو تتخلص من تأثير السكر (EYE-OPENER)؟

العلاقات المرتبطة بالعمل أو العائلية أو مع الآخرين مع / أو وجود سلوك عالي الخطورة على الرغم من استهلاك قليل الخطورة على النفس تشير بأن الشخص على خطر عالي للاعتماد الكحول. وإن لتقييم الاعتماد الكحولي يجب على الشخص أن يستوجب حول الغشي الانحطاط والألم البطني وارتفاع الضغط وسوء الوظيفة الجنسية والرص والمشاكل مع النوم. ويبدو المريض مع اعتماد على الكحول كمجبر لأن يشرب (مثلا قبل سيطرة). نقص في السيطرة والتحكم ما إن يبدأ الشرب، أعراض سحب ويشرب ليخفف الأعراض، وزيادة التحمل. وفي الفحص السريري فإن وجود مرض كبدي كحولي ربما يتظاهر كبر فإنه. ضخامة كبدية، خمالى راصية، تثدي عند الذكور، عنكبوت وعائي وصبن. وبشكل نمطي تكون مستويات 86T غاما غلوتاميل ترانقيدان مرتفعة في الأشخاص الذين يشربون كثيرا.

### الشره قليل الخطورة

يجب آن يذكر الأطباء جميع المرضى الذين يشربون بمعيار شرب الكحول المعتدل وإن شراب قياسي يحتوي 12غ من الكحول وكمية مشابهة لذلك توجد في زجاجة من 12 أدنسة من البيرة أو خمر أبرد، وإن زجاجة من الخمر 5 أدنسات أو 1.5 أدنسة من المشروبات الروحانية المركزة. وفي الرجال الأكثر شبابا يعرف الشرب المعتدل ليس بأكثر من مرتين في اليوم، في جميع النساء والرجال فوق عمر 64 سنة يعتبر حد الشرب المعتدل مرة واحدة، فكمية مماثلة من الايتانول المسنارل فإن النساء والرجال المسنين يصلون إلى مستويات أعلى من الايتانول في الدم آكثر من الرجال الأكثر شباباً يجب إلا يتعدى مستوى الكحول في الدم المسؤول عن 50مغ/دل.

كمية قليلة من كحول الدم إلى حد 80 مغ/دل ربما تتخطىء التعريف القانوني للقيادة تحت التأثير أو القيادة أثناء الانسمام (DWI). وفي الدراسات الوطنية تظهر استراتيجية (السائق المعين) فعالية في الوقاية من قيادة غير آمنة لسائقين تحت تأثير DWIويعد الامتناع التام عن التناول مطلوبا للأشخاص الذين لديهم قصة اعتماد على الكحول، وحالات طبية خطيرة أخرى (مثلا مرض كبدي) وخلال العمل.

### العلاجات غير الدوائية

للمستقبل المنظور ستبقى العلاجات الدوائية مكملة ومساعدة للمقاربات التقليدية من الامتناع التام، والعلاج الجماعي وآليات المكافحة وتغيير السلوك. وإن المقاربة السلوكية لأكثر تطبيقا هي برنامج 12 خطورة المقدم من قبل الكحوليين المجهولون (AA) والذي من خلاله يتحرك الكحولي الذي شفي خلال 12 مرحلة نوعية يساعد بحضوره أو حضورها خلال لقاءات منتظمة ضمن مجموعة كحوليين للمساعدة الذاتية على الرغم أن المعالجة السلوكية الفكرية لم تعد تستعمل بشكل واسع فهي مستندة على المبدأ أنه على الكحولي أولا أن يحدد الدوافع الداخلية والخارجية للشرب وبذلك يستطيع أو تستطيع تطوير إجراءات مضادة فعالة لسلوك الشرب. وإن معالجة تعزيز الحوافز هي كذلك برنامج آخر يشجع التحذير الذاتي والتغيرات السلوكية لدى الكحوليين.

### اعتبارات في التداخلات الدوائية

باعتبار أن البرامج في تعديل السلوك قد أثبتت أنها فعالة في الكحوليين ولم تظهر الأدوية قدرتها على إنقاص فرصة النكس كان ذلك مشجعا للممارسين لاستعمال المعالجة السلوكية كحجر الزاوية في العلاج. وإذا رغبوا فإن المعالجة الدوائية يمكن استعمالها بالمشاركة مع التعديل السلوكي.

ويثبط ( أي الإنزيم الذي يحول الاست الأمن هيد إلى استيات ) ولكن من النادر أن يوصف مضاد أنيون يستعمل لعلاج إدمان الانيون. هو الدواء الأول الذي اثبت بواسطة منظمة الغذاء والدواء (FDA) لعلاج الكحولية فيمن تجاوز عمره 50 سنة وفي التجارب السريرية، أنقصت مشاركة الـ ENGLISH والمقابلة الاجتماعية النفسية عدد أيام الشرب، وأحدثت فترة أطول من الامتناع عن الايتانول. وأنقصت معدل النكس في الشاربين بكثرة عندما قورنت مع المقابلة الاجتماعية النفسية لوحدها. ويعطى النالتركسون بجرعة 50 مغ يوميا لمدة 12 أسبوع على الرغم أن جرعات اكبر(أي 100 إلى 150 مغ يوميا) ومدة طويلة من الإعطاء ربما تحسن نجاحه في الوقاية من النكس. ولقد ظهر لدى بعض الكحوليين المتعافين غثيانا عندما نبدأ به. وربما تحصل سمية كبدية بالجرعات العلية (300مغ) لذلك يتم اختبار دوري للوظائف الكبدية. ويعتبر النالتركسون مضاد استطباب للذين يتاولون الافيونات لأن سحب الانيون هو تأثير جانبي غير مقصود للدواء.

مضاد آفيون يمتلك آلية تأثير مشابهة للنالتركسون ولكنه لم يثبت بعد من قبل الـ FDA لعلاج إدمان الكحول في التجارب كان الـ ENGLISH أفضل بشكل كبير من الغفل في إنقاص مول النكس في الشاربين بكثرة. وبالمقارنة مع النالتركسون تحدث السمية الكبدية بشكل أقل غالباً Acamprosate والذي يتداخل بالنواقل العصبية للغلوتامات اثبت لعلاج الكحوليية في معظم الدول الأوربية. وفي تجارب على أكثر من 4600 مريض كحولي انقص معدل النكس وزاد الامتناع عن الايتانول وكون الكبد لا يستقلب فهو يعتبر آمن في الأشخاص المصابين بمرض كبدي كحولي والتجارب على ال Acamprosate جارية في الولايات المتحدة. و باعتبار أن جهاز السيروتونين ظهر بأنه يلعب دورا هاما في السلوك الكحولي فقد صممت أدوية تستهدف هذا السبيل من تحرر النواقل العصبية و/أو تبطها طورت حديثا لمعالجة الكحوليين. مثبط إعادة تبط السيروتونين الانتقائي انقص التوق للكحول وزاد في تأثيراته المركنة. فبعد 11 اسبوع من العلاج به استأنف الكحوليين ذوي (البدء الباكر) بمرات اقل في اليوم وكان لديهم أيام أكثر من الانقطاع عن الكحول ذوي البدء المتأخر.مما تقترح أن علاجا دوائيا ربما يكون مفيدا بشكل خاص في الأشخاص باضطراب عكوس في جملة السيروتونين.

## سوء استعمال الأدوية الموصوفة طبيا

### المنومات المركنة

تعتبر البنزوديازبينات والباربيتورات الأدوية المنومة المركنة الأكثر شيوعا بين الأدوية التي يساء استعمالها والمصنفة ضمن (الجدول 3-133) ربما يحصل لدى المريض بانسمام الأدوية المنومة المسكنة بطء في الكلا، عدم تناسق، عدم اتزان في المشي، انتباه أو ذاكرة ضعيفة، خبل وسبات. وتتضمن المظاهر النفسية للانسمام سلوك غير مناسب، مزاج متقلب وضعف في المحاكمة وفي الوظيفة الاجتماعية. وبالفحص السريري ربما نجد بطء في التنفس، في التنفس أو حتى توقف تنفس (تثبيط تنفس)، رأرأة وفرط منعكسات على الرغم أنه من النادر

الجدول 133-3. الأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع

| المادة التصنيف والاسم | امثلة عن الأسماء التجارية والمستخدمة بين العامة | كيفية تناوله | التأثيرات الانسمامية / العواقب الصحية المحتملة |
|---|---|---|---|
| القنب ومشتقاته | | | |
| الحشيش | Boom, chronic, gangster Hash, hash oil, hemp | تدخين، بلع (مضغ) | نشوة، بطء وقت التفاعل والتفكير نعاس، عدم انتباه، تخليط تناسق وتوازن مختل، زيادة في الإدراك/سعال، التهابات |
| ماريجوان | Bhunt, dope, ganja, grass Herb, joints, Mary Jane, pot, reefer, sinsemilla, Skunk, weed | مضغ، تدخين | تنفسية متكررة، ضعف ذاكرة وتعلم، وزيادة النبض، قلق، نوبات هلع، تحمل، إدمان |
| المنومات المركنة (مثبطات CNS) | | | تنقص الألم والقلق، شعور بالسعادة تنقص المثبطات، مزاج متقلقل، ضعف محاكمة، ضعف في التناسق والذاكرة، تثبيط وتوقف تنفس، إدمان |

الجدول 133-3. الأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع – تتمة

| المادة التصنيف والاسم | أمثلة عن الأسماء التجارية والمستخدمة بين العامة | كيفية تناوله | التأثيرات الانسمامية / العواقب الصحية المحتملة |
|---|---|---|---|
| البنزوديازيبينات (ما عدا فلونيترازيبام) | *Restoril, Halcion, Xanax, Librium, Prosom, Ativan Serax, Tranxene, Klonopin, Valiu, Dalmane, Doral; Candy downers Sleeping pills, tranks* | بلع | *تركين، نعاس/دوخة* |
| فلونتيرازيبام* | *Rohypnol; forget- me pill, Mexican Valium, R2 Roche, roofies roofinol, Rope, rophies* | بلع<br>استنشاق | *اضطرابات بصرية وهضمية، انحباس بولي، نساوة عندما يكون تحت تأثير الدواء* |
| الباريتورات | *Amytal, Nembutal, Seconal, Phenobarbital; barbs Reds, red birs, phennies, Tooies, yellows, Yellow jackets* | حقن<br>بلع | *تركين . نعاس/ اكتئاب استثارة غير عادية، حمى، هياج ضعف محاكمة، بطء كلام، دوخة* |
| *CHB | *Hydroxybutyrate; G. Georgia home boy, Grievous bodily harm, Liquid ecstasy* | | |
| **المخدرات التفارقية** | | | *تزيد معدل النبض وضغط الدم، ضعف الوظيفة الحركية/ فقد الذاكرة، نمل، غشيان/إقياء* |
| CPC ومشابهاته | *Phencyclidine; angel dust Boat, hog, love boat peace pill* | حقن<br>بلع<br>تدخين | *انخفاض محتمل في ضغط الدم ونبض القلب، هلع، عدوان، عنف، تفكير انتحاري/فقد الشهية واكتئاب* |
| الكتيامين + | *Ketalar SV; cat Valiums, k, Special K, vitamin k* | حقن<br>استنشاق<br>تدخين | *بالجرعات العالية: هذيان، كآبة تثبيط وتوقف تنفسي، نساوة تحت تأثيرات الدواء* |
| المهلوسات | | | *حالات متبدلة من الإدراك والشعور، غشيان/ اضطرابات عقلية مزمنة، اضطرابات إدراك دائم* |
| LSD | *Lysergic acid diethylamide: Acid, blotter, boomes, Cubes, microdot, yellow Sunshines* | بلع<br>امتصاص من خلال أنسجة الفم | *لكل من LSD والمسكالين: زيادة في حرارة الجسم، النبض، الضغط قمه، فقد النوم، نمل، ضعف، رجفان* |
| معسكالين | *Buttons, catus, mesc, peyote* | بلع<br>تدخين | |
| **الأفيونات والمشتقات المورفية** | | | *تخفيف الألم، شمق، نعاس/ تثبيط وتوقف التنفس، حرقة دبوسية غشيان، تخليط، إمساك، تركين، فقط الوعي، اختلاجات سبات، تحمل إدمان.* |
| كودئين/أوكسي كودون | *Empirin With codeine Fiorinal with Codeine, Robitussin A-C, Tylenol With Codehne, Oxycontin, Roxicodone, Vicodin; Captain Cody, Cody Schoohboy; (with glutethiminde) Doors8 fours, loads, pancakes And syrup* | حقن<br>بلع | *أقل تسكين للألم، تركين وتثبيط تنفسي من المورنين* |

الجدول 133–3. الأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع – تتمة

| المادة التصنيف والاسم | أمثلة عن الأسماء التجارية والمستخدمة بين العامة | كيفية تناوله | التأثيرات الانسمامية / العواقب الصحية المحتملة |
|---|---|---|---|
| فينتافيل | *Actiq, Duragesic, S[illegible]limaze; Apache, China girl, China white, dance Fever, friend, good fella, Jackpot, murder 8 TNT, Tango and cash* | حقن<br>تدخين<br>استنشاق | |
| هيروئين | *Diacetylmorphine; brown Sugar, dope, H, horse, Junk, skag, skunk, smack White hores* | حقن<br>تدخين<br>استنشاق | مشية متمايلة Staggering gait |
| مورفين/ميبيريدين | *Roxanol, Duramorph Demerol; M, Miss Emma, Monkey, white stuff* | | |
| الأفيون | *Laudanum, paregoric; big O, black stuff, block, Gum, hop* | بلع<br>تدخين | |
| المنبهات | | | . زيادة في معدل ضربات القلب والضغط الشرياي والاستقلاب الشعور بالفرح، الغضب، زيادة التيقظ العقلي، تسرع أو عدم انتظار ضربات القلب، نقص الشهية، نقص الوزن الفشل القلبي، نوبات، سبات. |
| أمفتانامين | *Adderal.<br>Biphetamine<br>Dexedrine- bennies<br>Blach Beauties- crosses<br>Hearts, LA turnaround<br>Speed, truckdrivers uppers* | حقن<br>بلع<br>تدخين<br>استنشاق | . تسرع التنفس، جنون العظمة، أهلاس، ارتعاش، فقد التناسق، هياج، قلق، تململ، هذيان، هلع، جنون العظمة، سلوك تحفزي، عدوانية، داء باركنسون، تحمل، إدمان. |
| ميت أمفتامين | *Pesoxyn- chalk<br>Crank, crysstal, fire<br>Glass, go* | حقن<br>بلع<br>تدخين<br>استنشاق | . عدوانية، عنف، سلوك نفاسي، فقد ذاكرة . ضرر عصبي قلبي، ضعف ذاكرة وتعلم، تحمل، إدمان. |
| ميتيل فينيرات | *Ritalin, JIF- MPH<br>R-bal, skippy<br>The smarb drag<br>Vitamin R* | حقن<br>بلع<br>استنشاق | . زيادة او نقصان في ضغط الدم، نوبات نفاسية مشاكل هضمية، قمه، نقص وزن. |
| كوكائين | *Cocaine hydrochlarice<br>Blow, bump, c, candy<br>Charlie, coke, crack<br>Flake, rock, snow, toot* | حقن<br>تدخين<br>استنشاق | . زيادة في الحرارة، ألم صدرين قصور تنفسي، غثيان، ألم بطني، سكتة دماغية، اختلاجات سوء تغذية. |
| ميتيل أنديوكسي ميت أمفتامين) | *DOB, DOM, MBDB, MDMA<br>MDA, Adam<br>Clarity, ecstasy<br>Eve, lover's speed<br>Peace, methyt-j<br>Eden, STP, X, X TC* | بلع | . تأثيرات مهلوسة معتدلة، اهلاسات، جنون العظمة، فرط حساسية للمس، مشاعر عاطفية، رأرأة، رنح، رجفان، ترفع حروري، ضعف ذاكرة وتعلم. |
| مركبات أخرى استنشاقية | *Solvent's (puint thinners' gasoline) glues, gases (butane, propane, aeroso, propellants, nitrousoxide) nitrites (isoamyl, isobutyl cyclohexyl0 laaghiny gus poppess, shappers whippets.* | استنشاق خلال الأنف أو الفم | . تحريض . نقص تثبيط . صداع . غثيان أو إقياء، بطء كلام، فقد التناسق الحركي، وزيز فقد وعي، معص عضلي، نقص وزن، ضعف عضلي همود، ضعف ذاكرة، ضرر للجهاز العصبي والقلبي الوعائي . موت مفاجئ. |

٭ أخذ الأدوية بواسطة الحقن يمكن أن يزيد من احتمال الإنتان بتلوث الإبرة بالعنقوديات **HIV** التهاب الكبد وعضويات أخرى.

٭ يتشارك مع الاغتصاب الجنسي (مثلاً **data ropes**).

للبنزوديازبينات أن تثبط التنفس إلى الحد الذي يحدث في الباربيتاورات وتمتلك لهذا السبب هامش إدمان أوسع فإن تأثيرات هذه الأدوية تضاف إلى مثبطات الجملة العصبية المركزية (CNS) الاخرى مثل الايتانول. وإن الاستعمال المزمن ربما يؤدي إلى اعتماد نفسي وجسدي ومتلازمة سحب خطيرة بشكل محتمل.

البنزوديازينبات : تعمل البنزوديازينبات من خلال تفعيل تأثيرات الـ GABA الأمن الذي يثبط النقل العصبي. موجودة كأدوية قصيرة المفعول (تيمازيبام وتريازولا) وأدوية متوسطة المدة (البرازولا)، كلورديازيبوكسان، اسيتزولام، لورازيبام، والاوكسازيبام. والأدوية طويلة المدة (كلورازيبات، كلوزازيبا)، ديازيبا، فلورازيبا) وكوازيبام.

فلونترازيبام (Rohypnol ويعرف أيضا roach أو roofies أو rope) هو بنزوبيازبين يدمن عليه بشكل واسع وغير قانوني الحصول عليه في الولايات المتحدة ولكنه غالبا ما يهرب إلى هنا من بلدان أخرى. لقد تبين تورطه في قضايا مثل الاغتصاب كما يدعى بعقار النوادي ' club drug ' لأنه يستعمل غالبا من قبل المراهقين والشباب البالغين في النوادي والبارات وخلال جميع الحفلات الليلية التي تدعى (حفلات الموسيقى الهائجة). تتضمن عقاقير النوادي الأخرى غاما هيدروكسي بوتيرات (6HB) والكيتامين والتي هي مثبطات للجملة العصبية المركزية وكذلك 3.4 ميتل انيديوكسي - ميت امفيتامين (Ecstas ,MDMA)، والذي له تأثيران محرض (مشابه امفيتامين) وعلوس (مشابه LSD ). (انظر في الأسفل).

إن الخطر الأساسي في الشخص المفرط الجرعة من البنزوديازبين بشكل حاد هو التثبيط التنفسي. فلومازنيل مضاد منافس للبنزوديازبينات يمكن إعطاءه وريديا لزيادة الجرعة الحادة. على الرغم من أنه يعكس التأثيرات المنومة (المركنة) للبنزوديازبينات إلا أنه قد لا يعكس غاما التثبيط النفسي وربما يسبب اختلاطات في مرضى باعتماد جسدي أو بانسمام مشارك مضادات الاكتاب ثلاثية الحلقة.

إن وقف البنزوديازبين ربما يحرض أعراض السحب، بشكل معتمد على العمر النصفي للبنزوديازبين، مدة الاستعمال، والجرعة. يتصف مثل هذا السحب بقلق شديد، أرق، هياج، تغيرات في الإدراك، فرط حساسية للضوء والصوت، ذهان، اهلاسات، خفقان، ارتفاع حرارة، تسرع تنفس، إسهال، تشنجات عضلية، رجفان، واختلاطات. إن ذروة أعراض السحب تكون عادة في يومين إلى أربعة أيام بعد وقف الدواء قصير المفعول و5 إلى 6 أيام بعد وقف الدواء طويل الفعالية ولكن ،نوبات هلع وكوابيس ربما تحدث لشهور. عموما فإن الأدوية ذات العمر النصفي الأقصر تؤدي إلى أعراض سحب اشد. تتطلب إزالة السمية التحول إلى بنزوديازبين أطول تأثيرا (مثلا كلونازيبام أو ديازيبام) وبرنامج إنقاص تدريجي من 7 إلى 10 أيام للأدوية قصيرة التأثير أو 10 إلى 14 يوم للأدوية طويلة التأثير. يمكن إعطاء بروبرانولول لينقص شرع القلب، ارتفاع الضغط والقلق.

الباربيتورات : ربما تكون الباربيتورات قصيرة المفعول (بنتوباربيتال وسيكوباربيتال) أو متوسطة المفعول (أبوباربيتال، ابروباربيتال، وبوتاربيتال) أو طويلة المفعول ( ميفوباربيتال وفينوباربيتال). إن أعراض الانسمام الحاد والسحب مشابهة للبنزوديازبنيات. من اجل زيادة الجرعة الحادة من البازيتورات يعتبر الفحم ومكونة البول (حتى PH > 5.7) مع إدرار قسري فعالة في تخفيض التركيز الدموي. المعالجة الفعالة لأعراض السحب تتطلب تقييم للجرعة اليومية من الدواء المساء استعماله واستبداله بجرعة مساوية من الفنوبأزيتال ليستقر المريض، وبعدها فإن جرعة الفنوبأزيتال تحفض تدريجيا خلال 4 إلى 14 يوم بشكل يعتمد على العمر النصفي للدواء المساء استعماله. كما يمكن استعمال البنزوديازبيتات في إزالة السمية والبروبزنولول والكلونيدين ربما تساعد لإنقاص الأعراض.

لقد ازداد إدمان ال 6HB (هيدروكسي بوتيرات) بشكل حقيقي خلال العقد الماضي في الولايات المتحدة. يساء استعمال هذا العقار لتأثيراته المركنة والرافعة للمزاج وتأثيراته في بناء الجسم. أنه مستقلب للتآكل العصبي GABA كما أنه يؤثر على الجهاز الدوباميزجي، ويأتي تأثيرات الافيونات الداخلية والخارجية. إن مضغ الـ GHB ينتج عنه نعاس مفاجيء، دوخة مع الشعور بالارتفاع هذه التأثيرات يمكن أن تحرض بالتزامن مع استعمال الكحول أو البنزوديازبين وبشكل مشابه ل Rohyprol والكيتامين يعتبر 6HB دواء النوادي الشعبي كما أنه تورط في حوادث اغتصاب بما يدعى Date rape. تتضمن التأثيرات الجانبية التي يمكن أن تحدث ضمن 15 إلى 16 دقيقة من مضغه صداعا، غثيان، إقياء، اهلاسات، فقد للرؤية عبطي، رأرأة، نقص تهوية، لانظميات قلبية، اختلاطات، وسبات، وفي حالات نادرة تقود هذه التأثيرات الجانبية للوفاة. يصبح سحب الـ GHB ظاهرا سريريا خلال 12 ساعة وربما يدوم حتى 12 يوم.

## المركبات الافيونية Opioids

تتضمن المركبات الافيونية المشتقات الطبيعية والقلويدات نصف التركيبة من الأفيون كما تتضمن أيضا الأدوية المركبة بشكل صافي والتي تشابه (تحاكي) الهيروئين. ترتبط مع مستقبلات الأفيون في الدماغ والحبل الشوكي والسبيل الهضمي بالإضافة. لتأثيرها على عدة أجهزة نقل عصبي في الجملة العصبية المركزية متضمنة الدوبامين،GABA والغلوتامات، لتؤدي إلى التسكين وهمود الجملة العصبية المركزية والشمن Euphoria. وباستمرار استعمال الافيونات يتطور التحمل والاعتماد الجسدي. وكنتيجة لذلك فالمستعمل يجب أن يستخدم كميات اكبر من الدواء ليحصل على التأثير المرغوب ويمكن أن تظهر أعراض السحب إذا أوقف استمرار التعاطي. المركبات الافيونية التي يساء استعمالها بشكل شائع تتضمن الهيروئين، المورفين ،كودئين، ادكسي كودون (أوكسي كونتين أو روكسي كودون)، بيبيردين، بروبكسيفين، هيدروكودون، هيدرومورفون، والفينتانيل. إن لإستعمال الوريدي للهيروئين وخاصة بالمشاركة مع الكوكائين (كما يدعى Speed ball) يزداد في الولايات المتحدة.

زيادة الجرعة الحادة من الأفيون تتظاهر كاحتقان رئوي مع زرقة ناتجة وعسرة تنفس وتبدل في الحالة العقلية التي ربما تتطور إلى سبات. تتضمن التظاهرات الأخرى حمى، صدقات دبوسية واختلاجات. إن التطبيق غير العقيم عبر الوريد يمكن أن تقود إلى خراجات جلدية، التهاب اهلل، التهاب الوريد الخثري، تسمم و وشيقي للجرح، التهاب سحايا، انحلال عضلي، التهاب شغاف، التهاب كبد، HIV الخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب. تتضمن الاختلاجات العصبية من استعمال الهيروئين الوريدي التهاب النخاع المستعرض

اعتلال عصبي عديد التهابي، وآفات العب المحيطي. من اجل فرط الجرعة من الأفيون الحادة يجب أن يقيم الحالة التنفسية للمريض وأن تدعم.

يجب حقن الـ Naloxone النالوكسون وريديا ويكرر بفواصل 2-3 دقائق غالبا بجرعات مزدادة. يجب أن يستجيب المريض خلال دقائق بزيادة في حجم الحدقة،معدل التنفس ومستوى اليقظة. إذا لم تحدث أي استجابة يتم نفي زيادة جرعة من مركب أفيوني ويجب اعتبار أسباب أخرى للوسن والتثبيط التنفسي. يجب أن يعاير النالوكسون بحذر لنه ربما يسرع أعراض سي حادة في المرضى المعتمدين على المركبات الافيونية.

ربما تظهر أعراض السحب بشكل كبير في 6 إلى 10 ساعات بعد آخر حقنة من الهيروئين. بشكل أساسي فإن الشخص غالبا لديه مشاعر التوق للعقار، قلق، تململ، هياج، سيلان انف، دماع، تعرق، وتثاؤب يتبعها حدقات متوسعة، انتصاب الشعر، قهم، غثيان، إقياء، إسهال، مغص بطني، الم عظمي، آلام عضلية، رجفان تشنجات عضلية وبحالات نادرة اختلاجات. ذروة هذه الأعراض العلامات خلال 36 إلى 48 ساعة وعندها غمد خلال 5 إلى 10 أيام في حال لم تعالج.

تتميز متلازمة الامتناع ( السحب ) قلبية وهبوط بالضغط، قلق معتدل، اضطراب بالنوم ونقص استجابة ربما يجعل حتى 5 اشهر. يمكن تدبير سحب المركبات الافيونية بالميثادون دواء مشابه تركيبي طويل التأثير، وبه تتطور أعراض السحب بشكل أكثر بطئا واقل شدة مما هي عليه استعمال الهيروئين. يمكن إعطاء الميثادون مرتين يوميا ويخفض خلال 7 إلى 15 يوم. بدلا من ذلك ( LAAM) مشابه طويل المفعول أو بيرفوزفين ( مشابه جزئي ) يمكن استعمالها ثلاث مرات في الأسبوع. يخفض الكلونيدين فرط فعالية الجهاز الذاتي وفعال خصوصا إذا تمت مشاركته مع البنزوديازيين.

يمكن إبقاء المرضى ذوي النكس المتكرر على الميثادون أو LAAM. كذلك ببرنيورينين يمكن أن يستعمل أيضا كمعالجة صيانة. النالتركسون هو مضاد أفيوني يحصر الاستعمال المتهور للافيونات. يمكن إعطاؤه يوميا أو مرتين إلى ثلاثة في الأسبوع ولكن فقط بعد أن يكون المريض وشكل مريض منزوع السمية. لأنه ربما عرض السحب. يجب أن تشارك المعالجة الدوائية بالمعالجة النفسية وإعادة التأهيل البنيوية لنحصل على نتيجة مثلى.

## الأمفيتامنيات

لقد استعملت الأمفيتامنيات بشكل علاجي لإنقاص الوزن، ولاضطرابات ضعف الانتباه والسبخ ( النوم الانتيابي ). فهي يسبب تحرير النواقل العصبية وصيدات الأمين (الدوبامين، نورابيي نفرين، والسيروتونين ) من النوردنات ما قبل المشبك. إن تأثيراتها في الشمق وتأثيراتها المعززة المقوية يتوسطها الدوبامين والجهاز اللمبي المتوسط بينما تأثيراتها القلبية الوعائية يسببها تحرير النورابيي نفرين. إن الاستعمال المزمن يقود إلى تنكس عصبي في المناطق الفنية بالدوبامين من الدماغ مما قد يزيد الخطر لتطور داء باكينسون كنتيجة لذلك. يمكن أن يساء استخدام الامفيتامينات فمويا، أو عبر الأنف أو الوريد أو بالتدخين. لأدوية الأكثر استعمالا هي ديكستروامفيتامين، ميت امفيتامين، ميتيل فينيدات (Ritalin). الميت امفيتامين يعرف بالشارع باسم (ice). المقمهات فينميترازين و الفينتيرمين والتي تشابه بنيويا ودوائيا الامفيتامين كذلك استزيت بشكل غير مشروع. يتطور التحمل تجاه التأثيرات المحرضة للامفيتامين بسرعة، ويمكن أن تحدث بتأثيرات سامة بجرعات أعلى.

يتصف الانسمام الحاد بالامفيتامين بتأثيرات مشابهة للودي مفرطة متضمنة تسرع قلب، ارتفاع ضغط، ترفع حروري، لانظميات قلبية، رجفان، اختلاجات، سبات. ربما يعاني المريض من هياج، فرط تيقظ، بارانويا، سلوك قهري نمطي، واهلاسات سمعية أو بصرية أو لمسية. ربما تحاكي الصورة السريرية نفاس فصالي حاد. والأعراض في السحب مشابهة لتلك المشاهدة في حال الكوكائين (وصفت في الفصل القادم) تتركز معالجة إدمان الافقنيامين على بيئة هادئة، البنزدومازمين للقلق والصوديوم نتروبروسيد لارتفاع الضغط الشرياني.

مضادات النفاس مثل الهالوبيريدول يمكن أن تقص الهياج والنفاس بحصر تأثيرات الدوبامين على المستقبلات في الجملة العصبية المركزية. تحميض البول بكلوريد الامونيوم يسرع من طرح الامفيتامين.

# سوء استعمال الأدوية الغير مشروعة

## الكوكائين

لقد ازداد استعمال الكوكائين بشكل دراماتيكي بين المراهقين والبالغين الشباب وسبب متكرر للزيارات المرتبطة بالدواء لغرف الإسعاف. يمكن تناول الكوكائين فمويا أو وريديا، بدلا من ذلك، بسبب كونه جيد الامتصاص خلال جميع الأغشية المخاطية، المدفعون ربما يصلون إلى تركيز دموي عالي بعد تعاطي شرجي أو عبر المهبل أو تحت لساني أو عبر الأنف. شكله الأساسي الحر ( ويدعى crack فرقعة ) لأنه يعطي صوت طقطقة عندما يسخن. يعتبر متوازن حراريا لذا يمكن تدخينه. Crack كوكائين يدخن وهو قصير الحياة. فإذا ما قورن التناول عبر المخاطيات مع تدخين الكوكائين الكراك أو مع الحقن عبر الوريد للعقار فإنه ينتج عن بطء في بدء المفعول وذروة تأثير متأخرة ومدة أطول من التأثير. نصف العمر الدموي حوالي ساعة. المستقلب الأساسي هو بينزويل كغومنين والذي يمكن تحريه في البول لمدة 2-3 أيام بعد جرعة وحيدة.

إن تفاعلا مفرحا شديدا يدوم 20 -30 دقيقة بعد استعمال الكوكائين والذي بعده يحدث اكتئاب انعكاسي، هياج، أرق، قهم والذي يتبع لاحقا هذا الانهيار عادة يدوم والى 12 ساعة ولكن يمكن أن يدوم حتى 4 أيام بشكل صدفي. المستعملون غالبا ما يمضغون العقار بشكل متكرر في فواصل قصيرة سببا حتى يستردوا الحالة المزاجية المرتفعة euphoric ويتجنبوا الانهيار. تحدث اختلاطات تعاطي الكوكائين بشكل أكثر شيوعا عندما يبالغ في نموذج التعاطي أو يتم تعاطي عدة عقاقير. أحيانا يتم تناول المسكنات أو الكحول بشكل مشارك ليتم تخفيف شدة القلق والهياج. لقد تبين أن مشاركة الكوكائين والهيروئين المحقون

وريديا تسبب موتا مفاجئا. إن الأشخاص الذين يستعملون الكوكائين بفترة مترببة من استعمال الايثانول ينتج المستقلب كوكاايثيلين والذي تبين أنه متورط في الوفيات المرتبطة بالكوكائين. يحصر الكوكائين عود التقاط قبل مشبكي للنورابيي تغزمن والدوبامين مؤديا إلى زيادة في هذه النواقل العصبية في موقع المستقبلات ما بعد المشبك.

يعمل الكوكائين كمشابه ودي فعال ينتج عنه تسرع قلب وارتفاع ضغط وتشرع تنفس وترفع حروري، هياج، توسع حدقة، تقبض وعائي محيطي واختلاجات. إن الاختلاجات الطبية التي تتشارك مع استعمال الكوكائين مصنفة في الجدول 4-133، إن التأثيرات الأكثر تدميرا منها هي المرتبطة مع تأثيراته على الأجهزة الوعائية الدماغية والوعائية القلبية. يسبب الكوكائين تقبضا وعائيا قوي المفعول للشرايين المخية ولهذا ينتج عنه سكتة دماغية. يتشارك مع نقص تردية للعضلة القلبية ولانظميات وفي حالات نادرة احتشاء عضلة قلبية في الأشخاص اليافعين مع شرايين الليلية طبيعية أو تقريبا طبيعية إن الآليات إن الآليات الأساسية لنقص التروية والاحتشاء هي التقبض الوعائي.

الجدول 133-4، الاختلاطات الطبية المتشاركة مع استعمال الكوكائين

| هضمية | قلبية |
|---|---|
| نقص تردية معوي | لانظيمات |
| انثقاب معدي يجفي | الم صدري |
| التهاب كولون | احتشاء عضلة قلبية |
| **نفسية** | فرط ضغط بطين أيسر |
| قلق | التهاب عضلة قلبية |
| اكتئاب | اعتلال عضلة قلبية |
| هذيان | التهاب شغاف |
| بارانويا | **رئوية** |
| اهلاسات | ريح صدرية |
| نفاس | ريح منصفية |
| سلوك عنيف | وذمة رئة |
| انتحار | نزف رئوي |
| **مرتبطة بالحمل والولادة** | التهاب القصيبات السادّ |
| انفصال مشيمة باكر | فرط توتر رئوي |
| إجهاض عفوي | **عصبية** |
| ولادة مبكرة | صداع |
| نقص وزن الولادة | اختلاجات |
| رأس صغير | نزيف مخي |
| أطفال الـ Crack | احتشاء مخي |
| **غدية** | **وعائية** |
| فرط برولاكيتن | ارتفاع ضغط |
| **وغيرها** | نوبة ارتفاع ضغط |
| انحلال عضمي | التهاب أوعية |
| ترفع حروري | تسلخ ابهر |
| موت فجائي | |
| خطر الخمج بالـ HIV | |

والخثار والتراص الصفيحي وتثبيط مفعل البلاسمينوجين النسيجي Plasminogen activatorوزيادة متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين والتصلب العصيدي المتسارع (الشكل 133-1).

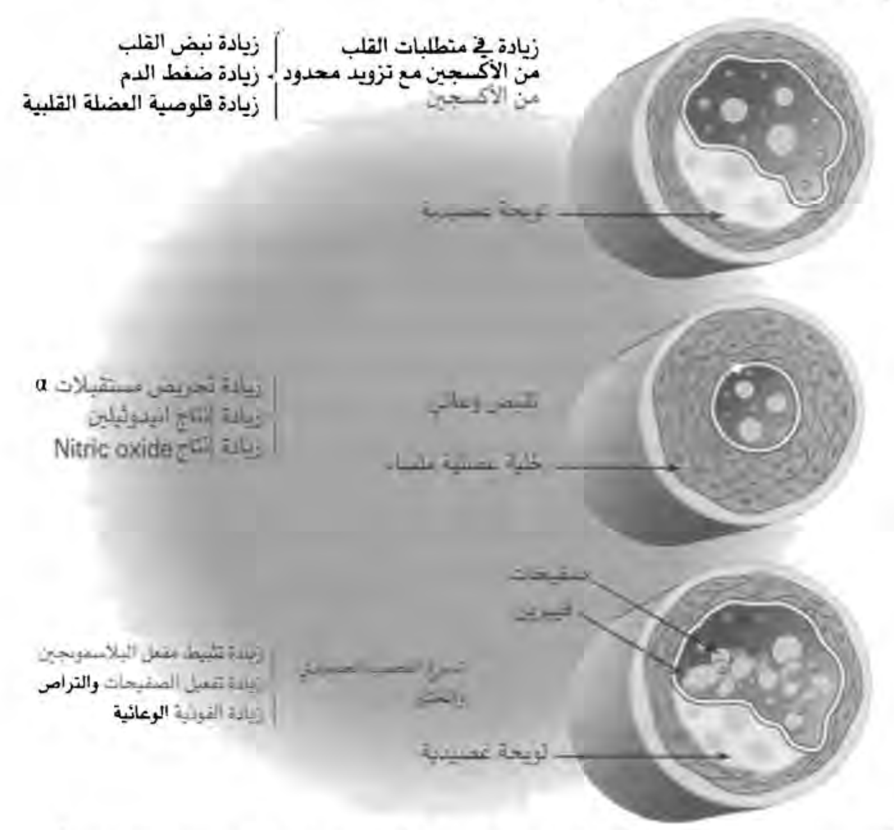
من أجل المرضى بارتفاع الضغط أو تسرع القلب المحدث بالكوكائين يعتبر اللبيتولول والبنزوديازبينات عادة فعالة في خفض الضغط الشرياني الجهازي والنبض القلبي. والمرضى الذين لديهم احتشاء قلبي حاد يجب أن يأخذوا اسبرين، هيبارين، نتروغليسيرين وإذا استطب يمكن معالجة إعادة التروية (بحال خثرة أو تصنيع أولي للأوعية بالبالون). يجب تجنب حاصرات B لأنه ربما تسوء حالة نقص التروية بسبب عدم تعديل التقبض الوعائي الشرياني الإكليلي ذو المنشأ a-drenergically الودي يتأثر مستقبلات a. المرضى بتخطيط قلبي طبيعي أو بتغيرات غير نوعية يمكن تدبيرهم بشكل آمن بالمراقبة.

تتضمن المعالجة الفورية لانسمام بالكوكائين حاد ضمان طريق هوائي وعائي إذا دعت الحاجة و مراقبة حذرة لكهربائية القلب. يمكن إعطاء البنزوديازبين لضبط الهياج العصبي المركزي. ويمكن استعمال الهالوبيريدول أو ريسبيريدون في المريض الهائج بشدة. ويحتاج الأمر إلى بيئة داعمة، ولكن نزع السمية غير مطلوب لأنه يوجد علامات جسدية قليلة لاعتماد حقيقي.

معظم المدمنين المزمنين للكوكائين لديهم اعتماد نفسي وتوق شديد للكوكائين. تعتبر المعالجة الشخصية والجماعية مهمة ومساعدة للدوائية، لكن النكس شائع ويصعب تدبيره. لقد تركزت المعالجة على الاستعمال قصير الأمد لمشابهات الدوبامين (بروموكريبتين )، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (مبدئيا ديزيرامين) أو مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية لتخفيض التوق للكوكائين بالإضافة للتعب والاكتئاب الذي يتبعه. أبحاث أكثر حداثة تتركز على ما يقال له استراتيجيات اللقاح 0حقن مشابه للكوكائين مرتبط ببروتين لإنتاج أضداد للكوكائين nticocaine antibodins التي ترتبط بالكوكائين و المعالجة تمنع عبوره خلال الحاجز الدموي الدماغي.

## القنب ومشتقاته CANNABIS

تتضمن عقاقير القنب الماريجوانا (القمم الزهرية والسوق المجففة لنبات القنب Hemp Plant) والحشيشن Hashish (الخلاصة الراتنجية لنبات القنب). معظم تأثيراتها الدوائية تأتي من المستقلب دلتا -9- تتراهيدروكانابينول دلتا -9- tetrahydrocannabinol والذي يرتبط إلى المستقبلات القنبية النوعية المتوضعة في الجملة العصبية المركزية، النخاع الشوكي والجملة العصبية المحيطية. النمط البدئي من التناول هو التدخين، مع تغير في المزاج وتأثيرات السمامية تلحظ خلال 3 دقائق وذروة تأثير في حوالي ساعة واحدة. إن التأثيرات الفيزيولوجية الحادة مرتبطة بالجرعة وغالبا تتضمن زيادة في معدل نبض القلب، احتقان ملتحمة، جفاف فم، رجفان ناعم، ضعف عضلي ورنح. تتضمن التأثيرات النفسية شبق، إدراك معزز للألوان والأصوات، نعاس، فقد لتباه، وعدم مقدرة على تعلم الحقائق الجديدة. يحدث تحمل واعتماد فيزيائي والمستعملون المزمنون ربما يعانون من أعراض سحب معتدلة من النزق، تململ، فهم، وأرق، أو ترفع حروري وبشكل نادر يمكن أن يحدث نفاس حاد مع ارتكاسات هلعية. الشكل 133-1 الآليات التي




**الشكل 133–1 . الأليات التي بواسطتها يمكن للكوكائين ان يرض نقص تروية أو احتشاء عضلة قلبية. ويمكن للكوكائين أن يسبب زيادة في متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين حيث يوجد تزويد محدد منه (الأعلى) ويمكن أن يسبب تقبض وعائي شديد للشرايين الإكليلية (الوسط) أو يساهم في تسريع التصلب العصيدي والخثار (الأسفل).**

بواسطتها يمكن للكوكائين أن يحرض نقص تروية أو احتشاء عضلة قلبية. الكوكائين ربما يسبب زيادة في متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين حيث يوجد تزويد محدد منه (الأعلى) يمكن أن يسبب تقبض وعائي شديد للشرايين الإكليلية (الوسط)، أو يساهم في تسريع التصلب العصيدي والخثار (الأسفل).

معالجة السحب مشجعة وتتضمن طمأنة، ربما يستعمل البنزوبيازيين في المرضى بهياج شديد. لقد استعملت المواد القنبية كمقلقير مضادة للإقياء في مرضى بسرطان يتلقون علاجا كيماويا، ولتحريض زيادة الوزن (في المرضى بسرطان أو HIV) وفي علاج القلوكوما (الزرق).

## المهلوسات و الأدوية التفارقية

المهلوسات: (هي الأدوية التي تسبب الأهلاسات) وتتضمن LSD، مسكالين، بسيلوسيبين Psilocybin والايبوغابين Ibogaine. الأدوية التفارقية تشوه الادراكات البصرية والسمعية وتؤدي إلى مشاعر من الانقسام – التفارق دون أن تسبب أهلاسات. تتضمن فينيسيكلوبين Phencyclidine (PCP) والكيتامين وديكستروميتورفان (مثبط سعال يستخدم بشكل واسع).

LSD هو الأكثر فعالية بين الأدوية المهلوسة، على الرغم من أنه معروف بأنه يتداخل مع مستقبلا ت السيروتونين في القشر المخي والموضع الأزرق Locus ceruleus. إن آليته الدقيقة في التأثير النفسي غير معروفة. تظهر التأثيرات المشابهة للودي خلال 30 دقيقة من التناول الفموي متضمنة توسع الحدقة، ترفع حروري، تسرع قلبي، ارتفاع ضغط الدم، تعرق، جفاف فم، زيادة التيقظ، رجفان وغثيان.

خلال ساعتين تصبح التأثيرات النفسية واضحة، بإدراكات مزدادة (ألوان شديدة بشكل عال، روائح، أصوات، وبعض الإحساسات الأخرى)، التواءات بالجسم، تبدلات بالمزاج واهلاسات بصرية ربما تحدث نوبه هلع حادة، أحيانا يقود إلى ضرر ذاتي أو انتحار. بعد حوالي 12ساعة تبدأ المتلازمة بالخمود. ولكن التعب والتوتر ربما تبقى ليوم آخر. حالات من الرجوع السريع للماضي Flash backs (تكرار قصير للاهلاسات) ربما تحدث لايام أو اسابيع بعد الجرعة الأخيرة ولكن تميل لان تختفي بدون معالجة. أفعال الهلع الحادة أفضل ما تعالج في بيئة داعمة: بنزوديازينيات يمكن أن تعطى للمرضى في حالة هياج شديد.

PCP مادة مهلوسة تؤدي للإدمان بشكل فعال وتزود بتأثر حاث فوري شبيه بتأثير الامفتامين بمشاعر من الشمق، القوة، والاقهر. ربما يحدث لدى المرضى ارتفاع في الضغط وتسرع قلبي، وترفع حروري، رأرأة ثنائية الأتجاه، كلام بطئ، رنح، اهلاسات، هياج شديد، انحلال عضلي. في الحالات الاكثر شدة ربما يحضر المرضى إلى الرعاية الطبية في حالة شبه سباق بأعين مفتوحة وحدقات متوسعة جزئيا ونقص في الاستجابة الألمية وفترات قصيرة من الانفعال وصلابة عضلية أحيانا ربما يحدث لدى المرضى ارتفاع ضغط طارئ، اختلاجات وسلوك غريب وغالبا عنيف والذي يقود إلى الانتحار أو العنف الشديد اتجاه الأخرين. لقد شوهد التحمل وأعراض سحب معتدلة في المستعملين بشكل يومي ولكن المشكلة الرئيسية هي التوق للعقار. تبدأ المعالجب ببيئة هادئة، تسكين بالبنزوديازبين إماهة الهالوبيريدول للاهلاسات المخيفة وتخديرات من الانتحار. ان

الامتصاص المستمر من المعدة Gastric suction وتحميض البول بالسكوربيك اسيد أو كلوريد الأمونيم عبر الوريد ربما تساعد في طرح الدواء ولكن التحميض ربما يزيد خطورة القصور الكلوي في حال وجد الانحلال العضلي.

الكيتامين مخدر عام يعمل بشكل سريع ولكن بشكل لا يشبة معظم المخدرات فهو يؤدي ألى تثبيط تنفسي معتدل وظهر بانه يحرض الجهاز القلبي الوعائي. لقد تحدد استعماله كمخدر عام في البشر بتأثيراته الجانبية والتي تتضمن الهذيان والاهلاسات. ولهذا فهو بشكل أساسي يستعمل في الطب البيطري. وهو شبيه بالـPCP فالكتيامين هو مخدر تفارقي بالإضافة لذلك فله كلا خاصتي تسكين الألم والنساوة ويتشارك مع تخليط ولا عقلانية وسلوك عنيف بدرجة أقل من الـPCP. والكتامين واحد من عقاقير النوادي المتورط في حوادث اغتصاب (Dete Rape).

## المادة الاستنشاقية inhalants

يمكن ان تصنف هذه الماد إلى (1) مذيبات عضوية organic solvente تتضمن التولومين (غراء الطائرة Airplane Glue التنر في الدهان Thinners، الكليروسين، غازلين، رباعي كلور الكربون، ملمع الأحذية، ومذيبات الشحوم (سوائل التنظيف الجاف ) 2غازات gases مثل البوتان، بروبان، بخاخ Acrosol propellants، ومخدرات مثل (الإيتر كلوروفورم، هالوثان ونتروس اوكسايد ) 3النتريت Nitrites مثل نتريت سيكلوهيكسيل، نتريت اميل ونتريت بوتيل. هذه العقاقير غالبا ما تستنشق من قبل الأطفال والمراهقين الشباب وبعدها تؤدت إلى دوخة وانسمام خلال دقائق. ربما يقود التعرض المديد أو الستعمال اليومي إلى فقد السمع، تثبيط لنقي العظم، لانظيمات قلبيه، تنكس مخي، إعتلال أعصاب محيطية وأذية للكبد والكلية والرئة. وفي حالات نادرة ربما تحدث الوفاة غالبا بشكل محتمل من نقص الاكسجة أو الانظيمات القلبية. نادرا ما يحتاج الأمر الى نزع سمية للمريض الذي اساء استعمال هذه المواد، ولكن معالجة نفسية ربما تكون مطلوبة لمنع النكس.

## الأدوية المصححة Designer Drugs

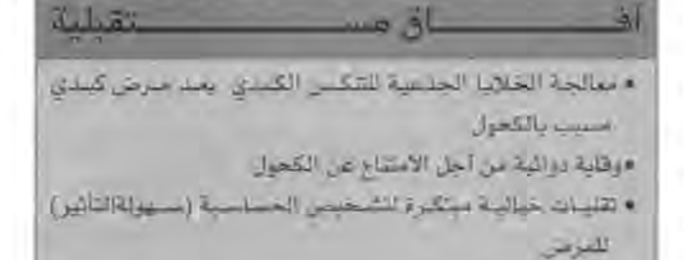
يشير مصطلح الادوية المصححة Designer Drugs إلى الأدوية المركبة غير المشروعة، العديد منها تمتلك فعالية مزدادة مقارنة مع المركبات السليفة لها. تتضمن العقاقير المصححة الأكثر شيوعا مشابهات الفينتانيل بيريدنين الميت افتيامين. إن مشتقات الفينتانيل الأكثر معرفة هي الفاميتيل فينتانيل (ما يسمى China white) و3 ميتل فينتانيل. وبسبب كون هذه العقاقير أقوى من الهيروئين بألف مرة فليس من المدهش ما تبين من أن الجرعات الزائدة تسبب الوفاة بسبب التثبيط التنفسي.

إن مشتقات المبيريدين الرئيسية هي 1- ميتيل 4-فينيل -4- بروبيو نوكسي بيتيريدين (MPPP) و1-ميتيل - 4- فينيل 6، 3، 1.2 - تيتراهيدروبيريدين (MPTP) هذه الادوية تسبب شمق مشابه لما يسببه الهيرئين. في بعض المستعملين يسبب الـ MPTP تنكس عصبي في المادة السوداء، الذي يسبب شكل غير عكوس من داء باركنسون.

مشتقات الميتيل ابنيديوكسي التركيبية من الامفتيامين والهيتا امفتيامين عموما يشار إليها (Ecstasy) وتتضمن MDMA (كذلك يدعى Adam)،3 - 4 ميتيل ابنيديوكسي - إيتيل امفتيامين (MDEA) الذي يدعى Eve. وN - ميتيل -1 - (3،4 ميتيل ابنيديوكسي فينيل) -2- بوتان امين (MBDB ويدعى METHYL-J أو EDEN) لهذه الادوية خواص محرضة للجملة العصبية المركزية ومسببة للاهلاسات تسبب ارتفاع مزاج وزيادة تقدير الذات وربما تسبب هلع حاد، قلق، بارانويا، اهلاسات، تسرع قلب، رأرأة رنح ورجفان. وقد يسبب الوفاة في بعض المستعملين إلى اللانظميات القلبية، ترفع حروري مع اختلاجات أو نزف داخل القحف.

## الرسم المنظوري للمستقبل

لقد زودت الأبحاث في الآليات الأساسية لتوق الكحول والتبدلات السلوكية المرتبطة به والتي تتشارك مع الاعتماد على الكحول بمعلومات قيمة. بسبب تطور فهمنا للآليات العصبية النفسية الأساسية لادمان المادة سوف تتضمن المعالجة بشكل محتمل استراتيجية مشاركة من تعطيل السبل العصبية المتوسطة التالفة وبنفس الوقت إعادة توصيل reconnecting السبل المفيدة. وأكثر من ذلك يؤمل بأن التطورات في علم الأدوية الجزيئي والمكاسب المنظورة من مشروع الجينوم البشري ربما تسهل تصميم دواء بشكل عقلاني الذي يخدم بشكل نوعي الفروق بين الأشخاص تبعا للعرق، العمر، الجنس.



# Appendix

## COMMONLY MEASURED LABORATORY VALUES

This appendix lists basic serum and urinary laboratory values measured commonly in clinical medicine. The values are presented in conventional units (CUs) and standard international (SI) units. The table also includes conversion factors (CFs) for interchanging conventional and standard international units using the following formula:

$$\text{SI units} = \text{CU} \times \text{CF}$$

This collection of laboratory values is not intended to be exhaustive. Laboratory values found in this appendix are from the clinical laboratories of University Hospital, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas.

## Commonly Measured Laboratory Values

| Test | Conventional Units | Conversion Factor | SI Units |
|---|---|---|---|
| **Arterial Blood Gases** | | | |
| pH (37°C) | — | — | 7.35–7.45 |
| Oxygen ($P_{O_2}$) | 83–100 mm Hg | 0.133 | 11–14.4 kPa |
| Oxygen saturation | 95–98% | — | Fraction: 0.95–0.98 |
| Carbon dioxide ($P_{CO_2}$) | 35–45 mm Hg | 1 | 23–29 mmol/L |
| **Serum Electrolytes** | | | |
| Sodium | 136–146 mEq/L | 1 | 136–146 mmol/L |
| Potassium | 3.5–5.1 mEq/L | 1 | 3.5–5.1 mmol/L |
| Chloride | 98–106 mEq/L | 1 | 98–106 mmol/L |
| Bicarbonate | 18–23 mEq/L | 1 | 18–23 mmol/L |
| Anion gap [Na – (Cl + $HCO_3$)] | 7–14 mEq/L | 1 | 7–14 mmol/L |
| Calcium | | | |
| Total | 8.4–10.2 mg/dL | 0.25 | 2.1–2.55 mmol/L |
| Ionized | 4.65–5.28 mg/dL | 0.25 | 1.16–1.32 mmol/L |
| Magnesium | 1.3–2.1 mEq/L | 0.50 | 0.65–1.05 mmol/L |
| Phosphorus | 2.7–4.5 mg/dL | 0.323 | 0.87–1.45 mmol/L |
| **Commonly Measured Serum Nonelectrolytes** | | | |
| Urea nitrogen | 7–18 mg/dL | 0.357 | 2.5–6.4 mmol/L |
| Creatinine | M: 0.7–1.3 mg/dL | 88.4 | 62–115 μmol/L |
| | F: 0.6–1.1 mg/dL | 88.4 | 53–97 μmol/L |
| Uric acid | M: 3.5–7.2 mg/dL | 0.059 | 0.21–0.42 mmol/L |
| | F: 2.6–6.0 mg/dL | 0.059 | 0.15–0.35 mmol/L |
| Glucose | 70–105 mg/dL | 0.055 | 3.9–5.8 mmol/L |
| Osmolality | — | — | 275–295 mOsm/kg |
| **Serum Endocrine Tests** | | | |
| ACTH | 0800 h: 8–79 pg/mL | 1 | 8–79 ng/L |
| | 1600 h: 7–30 pg/mL | 1 | 7–30 ng/L |
| Aldosterone | Supine: 3–10 ng/dL | 0.0277 | 0.08–0.28 nmol/L |
| | Upright: 5–30 ng/dL | 0.0277 | 0.14–0.83 nmol/L |
| Chronic (β-hCG) gonadotropin | <5.0 mU/mL | 1 | <5.0 IU/L |
| Cortisol | 0800 h: 5–23 μg/dL | 27.6 | 138–635 nmol/L |
| | 1600 h: 3–15 μg/dL | 27.6 | 82–413 nmol/L |
| C-peptide | 0.78–1.89 ng/mL | 0.328 | 0.26–0.62 nmol/L |
| Estrogen | M: 20–80 pg/mL | 1 | 20–80 ng/L |
| | F: Follicular phase, 60–200 pg/mL | 1 | 60–200 ng/mL |
| | Luteal phase, 160–400 pg/mL | 1 | 160–400 ng/L |
| | Postmenopausal, ≤130 pg/mL | 1 | ≤130 ng/L |
| Follitropin (FSH) | M: 4–25 mIU/mL | 1 | 4–25 IU/L |
| | F: Follicular phase, 1–9 mU/mL | 1 | 1–9 U/L |
| | Ovulatory peak, 6–26 mU/mL | 1 | 6–26 U/L |
| | Luteal phase, 1–9 mU/mL | 1 | 1–9 U/L |
| | Postmenopausal, 30–118 mU/mL | 1 | 30–118 U/L |
| Gastrin | <100 pg/mL | 1 | <100 ng/L |
| Growth hormone | M: <2 ng/mL | 1 | <2 μg/L |
| | F: <10 ng/mL | 1 | <10 μg/L |
| Hemoglobin $A_{1c}$ | 5.6–7.5% of total Hg (whole blood) | 0.001 | Fraction: 0.056–0.075 |
| Insulin (12-hr fasting) | 6–24 μIU/mL | 7.0 | 42–167 pmol/L |
| Lutropin (LH) | M: 1–8 mU/mL | 1 | 1–8 U/L |
| | F: Follicular phase, 1–12 mU/mL | 1 | 1–12 U/L |
| | Midcycle, 16–104 mU/mL | 1 | 16–104 U/L |
| | Luteal, 1–12 mU/mL | 1 | 1–12 U/L |
| | Postmenopausal, 16–66 mU/mL | 1 | 16–66 U/L |

*Table continued on opposite page*

## Commonly Measured Laboratory Values—*Continued*

| Test | Conventional Units | Conversion Factor | SI Units |
|---|---|---|---|
| Progesterone | M: 0.13–0.97 ng/mL | 3.2 | 0.4–3.1 nmol/L |
| | F: Follicular phase, 0.14–1.61 ng/mL | 3.2 | 0.5–2.2 nmol/L |
| | Luteal phase, 2–25 ng/mL | 3.2 | 6.4–79.5 nmol/L |
| | Postmenopausal, 0–20 ng/mL | 1 | 0–20 µg/L |
| Renin | Supine: 1.6 ± 1.5 ng/mL/hr | 1 | 1.6 ± 1.5 µg/L/hr |
| | Standing: 4.5 ± 2.9 ng/mL/hr | 1 | 4.5 ± 2.9 µg/L/hr |
| Testosterone | | | |
| Free | M: 52–280 pg/mL | 3.5 | 180.4–971.6 pmol/L |
| | F: 1.6–6.3 pg/mL | 3.5 | 5.6–21.9 pmol/L |
| Total | M: 300–1000 ng/dL | 0.035 | 10.4–34.7 nmol/L |
| | F: 20–75 ng/dL | 0.035 | 0.69–2.6 nmol/L |
| Thyrotropin (TSH) | 2–10 µU/mL | 1 | 2–10 µU/L |
| Thyrotropin-releasing hormone (TRH) | 5–60 pg/mL | 1 | 5–60 ng/L |
| Thyroxine | | | |
| Free ($FT_4$) | 0.8–2.4 ng/dL | 13 | 10–31 pmol/L |
| Total ($T_4$) | 5–12 µg/dL | 13 | 65–155 nmol/L |
| Triiodothyronine resin uptake ($T_3RU$) | 24–34% | 1 | 24–34 AU (arbitrary units) |
| **Urine Endocrine Tests** | | | |
| Catecholamines | 24 hr: <100 µg/day | 0.059 | <5.91 nmol/day |
| 5-Hydroxyindole-acetic acid | 24 hr: 2–6 mg/day | 5.2 | 10.4–31.2 µmol/day |
| Metanephrines | 24 hr: 0.5–1.2 µg/mg creatinine | 0.58 | 0.03–0.69 mmol/mol creatinine |
| Vanillylmandelic acid (VMA) | 24 hr: 2–7 mg/day | 5.05 | 10.1–35.4 µmol/day |
| 17-Hydroxycorticosteroids | 24 hr: M: 3–10 mg/day | 2.76 | 8.3–27.6 µmol/day |
| | F: 2–8 mg/day | 2.76 | 5.5–22.1 µmol/day |
| 17-Ketosteroids | 24 hr: M: 9–22 mg/day | 3.44 | 31–76 µmol/day |
| | F: 6–15 mg/day | 3.44 | 21–52 µmol/day |
| **Serum Markers of Gastrointestinal Absorption** | | | |
| β-Carotene | 10–85 µg/dL | 0.0186 | 0.19–1.58 µmol/L |
| Vitamin $B_{12}$ | 100–700 pg/mL | 0.74 | 74–516 pmol/L |
| Folate | | | |
| Serum | 3–16 ng/mL | 2.27 | 7–36 nmol/L |
| Red blood cells (RBCs) | 130–628 ng/mL packed cells | 2.27 | 294–1422 nmol/L |
| **Serum Lipids** | | | |
| Cholesterol | Recommended: <200 mg/dL | 0.026 | <5.18 mmol/L |
| | Moderate risk: 200–239 mg/dL | 0.026 | 5.18–6.19 mmol/L |
| | High risk: ≥240 mg/dL | 0.026 | ≥6.22 mmol/L |
| Fatty acids, free | 8–25 mg/dL | 0.0356 | 0.28–0.89 mmol/L |
| HDL-Cholesterol | M: >29 mg/dL | 0.026 | >0.75 mmol/L |
| | F: >35 mg/dL | 0.026 | >0.91 mmol/L |
| LDL-Cholesterol | Recommended: <130 mg/dL | 0.026 | <3.37 mmol/L |
| | Moderate risk: 130–159 mg/dL | 0.026 | 3.37–4.12 mmol/L |
| | High risk: ≥160 mg/dL | 0.026 | ≥4.14 mmol/L |
| Triglycerides | M: 40–160 mg/dL | 0.011 | 0.45–1.81 mmol/L |
| | F: 35–135 mg/dL | 0.011 | 0.4–1.52 mmol/L |
| **Serum Liver/Pancreatic Tests** | | | |
| Alanine aminotransferase (ALT, SGPT) | — | — | 8–20 U/L |
| Aspartate aminotransferase (AST, SGOT) | — | — | 10–30 U/L |
| γ-Glutamyltransferase (GGT) | — | — | M: 9–50 U/L<br>F: 8–40 U/L |
| Alkaline phosphatase | — | — | M: 53–128 U/L<br>F: 42–98 U/L |

*Table continued on following page*

## Commonly Measured Laboratory Values—*Continued*

| Test | Conventional Units | | Conversion Factor | SI Units | |
|---|---|---|---|---|---|
| Bilirubin | | | | | |
| Total | 0.2–1.0 mg/dL | | 17.1 | 3.4–17.1 μmol/L | |
| Conjugated | 0–0.2 mg/dL | | 17.1 | 0–34 μmol/L | |
| Amylase | — | | — | 25–125 U/L | |
| Lipase | — | | — | 10–140 U/L | |
| **Serum Markers for Cardiac or Skeletal Muscle Injury** | | | | | |
| Aldolase | — | | — | 1.0–7.5 U/L | |
| Lactate dehydrogenase (LDH) | — | | — | 208–378 U/L | |
| Isoenzymes (%) | Fraction 1: 18–33 | | — | 0.18–0.33 | |
| | Fraction 2: 28–40 | | — | 0.28–0.40 | |
| | Fraction 3: 18–30 | | — | 0.18–0.30 | |
| | Fraction 4: 6–16 | | — | 0.06–0.16 | |
| | Fraction 5: 2–13 | | — | 0.02–0.13 | |
| Creatine kinase (CK) | — | | — | M: 38–174 U/L<br>F: 26–140 U/L | |
| Isoenzymes (%) | Fraction 2 (MB): <4–6% of total | | — | <0.04–0.06 | |
| Myoglobin | — | | — | M: 19–92 μg/L<br>F: 12–76 μg/L | |
| **Serum Markers for Neoplasia** | | | | | |
| Acid phosphatase | — | | — | M: 2.5–11.7 U/L | |
| Carcinoembryonic antigen (CEA) | Nonsmokers: <2.5 ng/mL | | 1 | <2.5 μg/L | |
| α-Fetoprotein | <10 ng/mL | | 1 | <10 μg/L | |
| Prostate-specific antigen (PSA) | 0–4 ng/mL | | 0.001 | 0–4 μg/L | |
| **Serum Proteins** | | | | | |
| Albumin | 3.5–5.0 g/dL | | 10 | 35–50 g/L | |
| Immunoglobulins | IgA: 40–350 mg/dL | | 10 | 400–3500 mg/L | |
| | IgD: 0–8 mg/dL | | 10 | 0–80 mg/L | |
| | IgE: 0–380 IU/mL | | 1 | 0–380 KIU/L | |
| | IgG: 650–1600 mg/dL | | 0.01 | 6.5–16 g/L | |
| | IgM: 55–300 mg/dL | | 10 | 550–3000 mg/L | |
| Protein | | | | | |
| Total | 6.4–8.3 g/dL | | 10 | 64–83 g/L | |
| Electrophoresis | $\alpha_1$-globulin: 0.1–0.3 g/dL | | 10 | 1–3 g/L | |
| | $\alpha_2$-globulin: 0.6–1.0 g/dL | | 10 | 6–10 g/L | |
| | β-globulin: 0.7–1.1 g/dL | | 10 | 7–11 g/L | |
| | γ-globulin: 0.8–1.6 g/dL | | 10 | 8–16 g/L | |
| **Complete Blood Cell Count** | | | | | |
| Hemoglobin (Hb) | M: 13.5–17.5 g/dL<br>F: 12–16 g/dL | | 0.155<br>0.155 | 2.09–2.71 mmol/L<br>1.86–2.48 mmol/L | |
| Hematocrit (Hct) | M: 39–49%<br>F: 35–45% | | —<br>— | 0.39–0.49<br>0.35–0.45 | |
| Mean corpuscular Hb concentration (MCHC) | 31–37% Hb/cell, or g Hb/dL TBC | | 0.155 | 4.81–5.74 mmol Hb/L | |
| Mean corpuscular volume (MCV) | — | | — | 80–100 fL | |
| Leukocyte count | 4.5–11 × $10^3$ cell/μL | | — | 4.5–11 × $10^9$ cells/L | |
| Differential count | % | Cells/μL | — | Fraction | Cells × $10^6$/L |
| Melanocytes | 0 | 0 | — | 0 | 0 |
| Neutrophils—bands | 3–5 | 150–400 | — | 0.03–0.05 | 150–400 |
| Neutrophils—segmented | 54–62 | 3000–5800 | — | 0.54–0.62 | 3000–5800 |
| Lymphocytes | 23–33 | 1500–3000 | — | 0.25–0.33 | 1500–3000 |
| Monocytes | 3–7 | 285–500 | — | 0.03–0.07 | 285–500 |
| Eosinophils | 1–3 | 50–250 | — | 0.01–0.03 | 50–250 |
| Basophils | 0–0.75 | 15–50 | — | 0–0.0075 | 15–50 |

*Table continued on opposite page*

Commonly Measured Laboratory Values—*Continued*

| Test | Conventional Units | Conversion Factor | SI Units |
|---|---|---|---|
| $CD_4$ ($T_H$) count | 36–54 600–1500 | — | 0.36–0.54 660–1500 |
| $CD_8$ ($T_S$) count | 10–33 360–850 | — | 0.19–0.54 360–850 |
| $T_H/T_S$ ratio | 1.1–2.9 | — | 1.1–2.9 |
| Platelet count | 150–450 × $10^3/\mu L$ ($mm^3$) | — | 150–450 × $10^8/L$ |
| **Anemia Tests** | | | |
| Reticulocyte count | 0.5–1.5% of erythrocytes | — | 0.005–0.015 |
| Iron | M: 65–175 µg/dL | 0.179 | 11.6–31.3 µmol/L |
| | F: 50–170 µg/dL | 0.179 | 9.0–30.4 µmol/L |
| Ferritin | M: 20–250 ng/mL | 1 | 20–250 µg/L |
| | F: 10–120 ng/mL | 1 | 10–120 µg/L |
| Total iron-binding capacity | 250–450 µg/dL | 0.179 | 44.8–80.6 µmol/L |
| Hemoglobin electrophoresis | HbA: >95% | — | >0.95 |
| | $HbA_2$: 1.5–3.5% | — | 0.015–0.035 |
| | HbF: <2% | — | <0.02 |
| | HbS: 0% | | |
| **Coagulation Tests** | | | |
| Prothrombin time (PT) | 9–13 sec | +9 sec | 18–22 sec |
| Partial thromboplastin time (PTT) | — | — | 60–85 sec |
| Activated PTT | — | — | 25–35 sec |
| Bleeding time | | | |
| Ivy | — | — | Normal: 2–7 min<br>Borderline: 7–11 min |
| Simplate | — | — | 2.75–8 min |
| Clotting time (Lee–White) | — | — | 5–8 min |
| Thrombin time | — | — | Time of control ±2 sec when control is 9–13 sec |
| **Disseminated Intravascular Coagulation Tests** | | | |
| Fibrinogen | 200–400 mg/dL | 0.01 | 2.0–4.0 g/L |
| Fibrin degradation products | <10 µg/mL | 1 | <10 mg/L |
| **Hemolysis Tests** | | | |
| Haptoglobin | 26–185 mg/dL | 10 | 260–1850 mg/L |

ACTH = corticotropin; F = female; FSH = follicle-stimulating hormone; β-hCG = β-human chorionic gonadotropin; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LH = luteinizing hormone; M = male; SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGPT = serum glutamate pyruvate transaminase.

# Index

Note: Page numbers followed by the letter f refer to figures and those followed by t refer to tables.

## A

## C

## D

## F

## I

## J

## M

## N

## O

## P

Q



R

## S

## U

## V

## W

سيسل... ثقْ بمعرفتنا لكي تصبح في المقدمة!

# سيسل - أساسيات الطب الباطني

## الطريقة الأسرع والأوثق للحصول على كافة المعلومات الواجب معرفتها والإلمام بها في الطب الباطني!

لأكثر من عشرين سنة خلت، احتوى "**سيسل - أساسيات الطب الباطني**" بين دفتيه المعلوماتِ الأساسية والأكثر أهمية في الطب الباطني وكل ذلك في كتاب واحد سهل القراءة والاستيعاب.

تتابع الطبعة السادسة هذا التقليد الموروث، بحيث تساعدك في بناء أساس عصري حديث للتشخيص والمعالجة الفعالين.

محدَّث بالكامل ويحتوي على الأساسيات الهامة!

- تغطية لوسائل التشخيص الجزيئية والعلاجات الجزيئية الجديدة.
- فصل جديد عن "صحة الرجال"، يغطي عسر الوظيفة الانتصابية أورام القضيب والخصية والبروستات - ومواضيع صحية عامة.
- فصل جديد عن الإرهاب الحيوي.
- تمت إضافة مربعات "تطلعات مستقبلية" من أجل لفت النظر للتطورات العلمية ذات التأثير على المعالجة السريرية.
- أشكال جديدة وصور سريرية.
- اشتراك العديد من المحررين الجدد ذوي الخبرة في المجال.

## تقدم للأمام!

من آخر التطورات في الوراثة والمناعة للحديث في العلاج بإمكانك ان تثق بـِ "**سيسل-أساسيات الطب الباطني**" من أجل تغطية موجزة واضحة عن مفاهيم وتقنيات العصر!

